

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Axabal 150 mg comprimate cu eliberare modificată  
Axabal 300 mg comprimate cu eliberare modificată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de bupropionă 150 mg sau 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Axabal 150 mg comprimate cu eliberare modificată

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține 5 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Axabal 300 mg comprimate cu eliberare modificată

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține 9 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată.

Comprimat 150 mg: Comprimat filmat, rotund, de culoare alb până la galben pal, cu diametru de aproximativ 7,7 mm, inscripționat cu "T" cu cerneală neagră pe o față și neted pe cealaltă față.

Comprimat 300 mg: Comprimat filmat, rotund, de culoare alb până la galben deschis, cu diametru de aproximativ 9,6 mm, inscripționat cu "T1" cu cerneală neagră pe o față și neted pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Axabal este indicat în tratamentul episoadelor depresive majore.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

*Adulți*

Doza inițială recomandată este de 150 mg o dată pe zi. Doza optimă nu a fost stabilită în studii clinice. Dacă după 4 săptămâni de tratament cu doza de 150 mg nu se obține nicio ameliorare, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi. Dozele trebuie administrate la interval de cel puțin 24 de ore.

Debutul acțiunii bupropionei a fost observat după 14 zile de la începerea tratamentului. Ca în cazul tuturor antidepresivelor, este posibil ca efectul antidepresiv complet al Axabal să nu fie evident decât după câteva săptămâni de tratament.

Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă de timp, de cel puțin 6 luni, pentru obținerea remisiunii complete a simptomelor.

Insomnia este un eveniment advers foarte frecvent, adesea tranzitoriu. Insomnia poate fi prevenită prin evitarea administrării dozei înainte de culcare (cu condiția să existe un interval de timp de minim 24 de ore între administrarea dozelor).

#### - **Trecerea pacienților de la Axabal comprimate**

Atunci când pacienții sunt trecuți de la comprimatul cu eliberare modificată de bupropionă cu administrare de două ori pe zi la Axabal comprimate, trebuie administrată aceeași doză zilnică totală, dacă este posibil.

#### *Copii și adolescenți*

Nu se recomandă administrarea Axabal la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4). Siguranța și eficacitatea Axabal la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

#### *Vârstnici*

Eficacitatea a fost demonstrată în mod echivoc la vârstnici. Într-un studiu clinic, pacienților vârstnici li s-a administrat aceeași doză ca și în cazul pacienților adulți (Vezi pct. "Utilizarea la adulți"). Nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unele persoane vârstnice.

#### *Insuficiență hepatică*

Axabal trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). Din cauza variabilității crescute a farmacocineticii la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza recomandată la acești pacienți este de 150 mg o dată pe zi.

#### *Insuficiență renală*

Doza recomandată la acești pacienți este de 150 mg, o dată pe zi, deoarece, în cazul lor, bupropiona și metabolii săi activi se pot acumula într-o proporție mai mare decât în mod obișnuit (vezi pct. 4.4).

#### Mod de administrare

Comprimatele Axabal trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate, deoarece acest lucru poate duce la creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv al convulsiilor.

Comprimatele Axabal se pot administra cu sau fără alimente.

#### Întreruperea tratamentului

Deși în studiile clinice cu Axabal nu au fost observate reacții la întreruperea tratamentului (evaluate mai degrabă ca evenimente raportate spontan decât pe scale de evaluare), se recomandă scăderea progresivă a dozelor. Bupropiona este un inhibitor selectiv al recaptării neuronale a catecolaminelor și, din această cauză, nu poate fi exclusă apariția unui efect de rebound sau a simptomelor de întrerupere observate la oprirea tratamentului.

### **4.3 Contraindicații**

Axabal este contraindicat la pacienții

- cu hipersensibilitate la bupropionă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- care sunt tratați în prezent cu orice alt medicament care conține bupropionă, întrucât incidența convulsiilor este dependentă de doză și supradozajul trebuie evitat.
- cu afecțiuni convulsive prezente sau cu antecedente de convulsii.
- diagnosticați cu tumori ale sistemului nervos central.
- care, în orice moment al 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).

- cu ciroză hepatică severă.
- cu un diagnostic actual sau antecedente de bulimie sau anorexie nervoasă.

Utilizarea concomitentă a Axabal și a inhibitorilor de monoaminooxidază (IMAO) este contraindicată. Este necesar să treacă cel puțin 14 zile între întreruperea administrării IMAO ireversibili și inițierea tratamentului cu Axabal. 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 bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată, deoarece bupropiona este asociată cu un risc de convulsii dependent de doză. În studiile clinice, incidența globală a convulsiilor asociată cu bupropiona sub formă de comprimate cu eliberare modificată, utilizată la doze de până la 450 mg pe zi, a fost de aproximativ 0,1%.

Riscul de convulsii este crescut în cazul utilizării Axabal în prezența factorilor de risc predispozanți, care scad pragul convulsivant. De aceea, Axabal trebuie administrat cu prudență la pacienții cu unul sau mai mulți factori predispozanți care scad pragul convulsivant.

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

- Administrarea concomitentă cu alte medicamente cunoscute a scădea pragul convulsivant (de exemplu antipsihotice, antidepresive, antimalarice, tramadol, teofilină, steroizi sistemici, chinolone și antihistaminice cu efect sedativ)
- Abuzul de alcool (vezi și pct. 4.3)
- Antecedentele de traumatisme craniene
- Diabet zaharat tratat cu antidiabetice orale sau cu insulină
- Utilizarea de medicamente stimulante sau anorexigene

Administrarea Axabal trebuie întreruptă și nu este recomandată la pacienții care prezintă convulsii în timpul tratamentului.

##### Interacțiuni (vezi pct. 4.5)

Din cauza interacțiunilor farmacocinetice, concentrațiile plasmatice de bupropionă sau ale metaboliților acesteia pot fi modificate, ceea ce poate crește potențialul de apariție a reacțiilor adverse (de exemplu xerostomie, insomnie, convulsii).

De aceea, sunt necesare precauții în cazul administrării concomitente a bupropionei cu medicamente care pot induce sau inhiba metabolizarea acesteia.

Bupropiona inhibă metabolizarea prin intermediul citocromului P450 2D6. Se recomandă precauție când se administrează concomitent medicamente metabolizate prin intermediul acestei enzime.

În literatură, a fost demonstrat faptul că medicamentele care inhibă CYP2D6 pot determina concentrații plasmatice 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).

##### Neuro-psihiatrie

##### ***Suicid/ideație suicidală sau agravare a stării clinice***

Depresia este asociată cu un risc crescut de apariție a ideației suicidare, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul persistă până la apariția unei remisiuni semnificative. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții

trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Pacienții cu antecedente de comportament suicidar sau ideeație suicidară sau cei care manifestă un grad semnificativ de ideeație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideeație sau tentative de suicid, motiv pentru care trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului. Rezultatul unei meta-analize a unor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice au arătat existența unui risc crescut de comportament suicidar asociat cu utilizarea de antidepresive la pacienții cu vârsta sub 25 ani, comparativ cu placebo.

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților și mai ales a celor cu risc crescut la începutul tratamentului și după modificările de doză. Pacienții (și aparținătorii acestora) trebuie avertizați în legătură cu necesitatea de a monitoriza orice agravare clinică, comportament sau ideeație suicidară și modificare neobișnuită a comportamentului și de a se prezenta la medic imediat dacă apar aceste simptome.

Trebuie reținut faptul că debutul anumitor simptome neuropsihice poate fi determinat fie de boala preexistentă, fie de tratamentul medicamentos (vezi „Simptome neuropsihice, inclusiv mania și tulburarea bipolară” mai jos; vezi pct. 4.8).

Trebuie luată în considerare modificarea schemei terapeutice, inclusiv posibilitatea întreruperii tratamentului la pacienții care prezintă o agravare a comportamentului/ideeației suicidare, în special dacă aceste simptome sunt severe, apar brusc sau nu au făcut parte din simptomele pe care le-a prezentat inițial pacientul.

### ***Simptome neuropsihice, inclusiv mania și tulburarea bipolară***

A fost raportată apariția simptomelor neuropsihice (vezi pct. 4.8). Au fost observate, în special, simptome psihotice și maniacale, în principal la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice. În plus, un episod depresiv major poate reprezenta prima manifestare a unei tulburări bipolare. În general, se consideră (deși nu a fost niciodată demonstrat în studii controlate) că tratarea unui astfel de episod numai cu un antidepresiv poate crește probabilitatea de precipitare a unui episod mixt/maniacal la pacienții cu risc de apariție a tulburării bipolare. Date clinice limitate referitoare la utilizarea bupropionei în asociere cu stabilizatori de dispoziție la pacienții cu antecedente de tulburări bipolare sugerează o frecvență mică de trecere la episoadele maniacale. Înainte de inițierea tratamentului cu un antidepresiv, pacienții trebuie evaluați în mod adecvat, pentru a se stabili dacă au risc de apariție a unei tulburări bipolare; această evaluare trebuie să includă un istoric psihiatric detaliat, inclusiv antecedente familiale de suicid, tulburare bipolară și depresie.

Datele din studiile la animale sugerează existența unui potențial de dependență la bupropionă. Cu toate acestea, studiile la om asupra potențialului de apariție a dependenței și experiența clinică extensivă indică faptul că bupropionă are un potențial mic de inducere a dependenței. Experiența clinică cu bupropionă la pacienții care efectuează tratament electroconvulsivant (TEC) este limitată. Sunt necesare precauții în cazul pacienților care efectuează TEC concomitent cu tratamentul cu bupropionă.

### **Hipersensibilitate**

Tratamentul cu Axabal trebuie întrerupt imediat în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate. Medicii trebuie să cunoască faptul că simptomele pot evolua sau recidiva după întreruperea tratamentului cu Axabal și trebuie să se asigure că tratamentul simptomatic este administrat o perioadă suficientă de timp (cel puțin o săptămână). Simptomele includ în mod obișnuit: erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie sau dureri toracice, dar pot exista și reacții mai severe care includ angioedem, dispnee/bronhospasm, șoc anafilactic, eritem polimorf sau sindrom Stevens-Johnson. De asemenea, au fost raportate artralgii, mialgii și febră în asociere cu erupția cutanată tranzitorie sau cu alte simptome sugestive pentru hipersensibilitate de tip tardiv (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților, simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului cu bupropionă și inițierea tratamentului cu antihistaminice sau corticosteroizi și

s-au remis în timp.

### Afectiuni cardiovasculare

Experiența clinică în utilizarea bupropionei pentru tratamentul depresiei la pacienți cu boli cardiovasculare este limitată. Se recomandă prudență în cazul administrării bupropionei la acești pacienți. Totuși, bupropiona a fost în general bine tolerată în studiile pentru oprirea fumatului la pacienți cu boală cardiovasculară ischemică (vezi pct. 5.1).

### Tensiune arterială

S-a demonstrat că bupropiona nu induce creșteri semnificative ale tensiunii arteriale la pacienții fără depresie cu hipertensiune arterială stadiul I. Totuși, în practica clinică, la pacienții tratați cu bupropionă a fost raportată apariția hipertensiunii arteriale, care în unele cazuri poate fi severă (vezi pct. 4.8) și poate necesita tratament de urgență. Acest lucru a fost observat la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială preexistentă.

La începutul tratamentului trebuie măsurată tensiunea arterială la momentul inițial și aceasta trebuie monitorizată ulterior, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă. În cazul unei creșteri semnificative clinic a tensiunii arteriale trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Axabal.

Utilizarea concomitentă a bupropionei cu un plasture transdermic cu nicotină poate determina creșteri ale tensiunii arteriale.

### Sindromul Brugada

Bupropiona poate demasca sindromul Brugada, o boală ereditară rară a canalului cardiac de sodiu, cu modificări ECG caracteristice (supradenivelare a segmentului ST și anomalii ale undei T în derivațiile precordiale drepte), care poate duce la stop cardiac și/sau moarte subită. Se recomandă prudență la pacienții cu sindrom Brugada sau cu factori de risc, cum ar fi antecedente familiale de stop cardiac sau moarte subită.

### Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți – Tratamentul cu antidepresive este asociat cu un risc crescut de ideeație și comportament suicidar la copiii și adolescenții cu tulburări depresive majore și cu alte afecțiuni psihice.

Pacienți cu insuficiență hepatică – Bupropiona este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic în metaboliți activi, care sunt metabolizați în continuare. La pacienții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată nu au fost observate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește farmacocinetica bupropionei, comparativ cu voluntarii sănătoși, dar concentrațiile plasmatice ale bupropionei au prezentat o variabilitate crescută interindividuală. De aceea, Axabal trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Toți pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție pentru posibilele reacții adverse (de exemplu insomnie, xerostomie, convulsii), care ar putea indica concentrații plasmatice crescute ale bupropionei sau ale metaboliților acesteia.

Pacienți cu insuficiență renală – Bupropiona este excretată în special în urină, sub formă de metaboliți.

De aceea, bupropiona și metaboliții săi activi se pot acumula la pacienții cu insuficiență renală, într-o proporție mai mare decât în mod obișnuit. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția posibilelor reacții adverse (de exemplu insomnie, xerostomie, convulsii), care ar putea indica concentrații plasmatice mari ale bupropionei sau metaboliților acesteia (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici - Eficacitatea a fost demonstrată în mod echivoc la persoanele vârstnice. Într-un studiu clinic, persoanelor vârstnice li s-a administrat aceeași doză ca și în cazul adulților (vezi pct. 4.2 „Utilizare la adulți” și pct. 5.2). Nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unele persoane vârstnice.

#### Interferență cu teste de urină

Având o structură chimică asemănătoare cu amfetamina, bupropiona interferează cu analizele utilizate în unele screening-uri rapide ale urinei pentru medicamente, fapt 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

Axabal se administrează doar pe cale orală. A fost raportată inhalarea comprimatelor zdrobite sau injectarea bupropionei dizolvate, acestea putând duce la o eliberare rapidă, la o absorbție mai rapidă și la un posibil supradozaj. Atunci când bupropiona a fost administrată intranasal sau prin injectare parenterală, au fost raportate cazuri de convulsii și/sau deces.

#### Sindromul serotoninergic

După punerea pe piață a medicamentului, au existat rapoartări de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, atunci când Axabal este administrat concomitent cu un medicament serotoninergic, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) (vezi pct. 4.5). Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice este justificat din punct de vedere clinic, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Sindromul serotoninergic poate include modificări ale statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă de coordonare, rigiditate) și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

#### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece inhibitorii de monoaminooxidază A și B stimulează, de asemenea, căile de metabolizare catecolaminergice, printr-un mecanism diferit de cel al bupropionei, este contraindicată administrarea concomitentă a Axabal cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO) (vezi pct. 4.3), deoarece există o posibilitate crescută de apariție a reacțiilor adverse în urma administrării asociate. Între oprirea tratamentului cu inhibitori ireversibili ai MAO și inițierea tratamentului cu Axabal trebuie să treacă o perioadă de cel puțin 14 zile. Pentru inhibitorii reversibili ai MAO este suficientă o perioadă de 24 de ore.

#### Efectul bupropionei asupra altor medicamente

Deși nu sunt metabolizate prin intermediul izoenzimei CYP2D6, bupropiona și metabolitul principal al acesteia, hidroxibupropiona, inhibă calea de metabolizare la nivelul CYP2D6. Administrarea concomitentă de bupropionă și desipramină la voluntari sănătoși cunoscuți a fi metabolizatori rapizi prin intermediul izoenzimei CYP2D6 a determinat creșteri importante (de 2 – 5 ori) ale  $C_{max}$  și ASC ale desipraminei. CYP2D6 a fost inhibată timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze de bupropionă.

Tratamentul concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt predominant metabolizate prin intermediul CYP2D6, trebuie inițiat cu doza cea mai mică din intervalul de doze recomandate pentru medicamentul administrat concomitent. Astfel de medicamente includ unele antidepresive (de exemplu desipramină, imipramină), antipsihotice (de exemplu risperidonă, tioridazină), beta-blocante (de exemplu metoprolol), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antiaritmice de clasă I C (propafenonă, flecainidă). Dacă se adaugă Axabal la schema terapeutică a unui pacient tratat deja cu un astfel de medicament, trebuie avută în vedere necesitatea scăderii dozei medicamentului administrat inițial. În aceste cazuri, beneficiul așteptat al tratamentului cu Axabal trebuie comparat cu atenție cu riscurile potențiale.

După punerea pe piață a medicamentului, au existat raportări de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, atunci când Axabal este administrat concomitent cu un medicament serotoninergic, cum sunt inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) (vezi pct. 4.4).

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

Deși citalopramul (un ISRS) nu este metabolizat în principal prin intermediul CYP2D6, într-un studiu, bupropiona a determinat creșterea  $C_{max}$  și ASC ale citalopramului cu 30%, respectiv 40%.

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

#### Efectele altor medicamente asupra bupropionei

Bupropiona este metabolizată la principalul său metabolit activ, hidroxibupropiona, în principal prin intermediul citocromului P450 CYP2B6 (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu medicamente care pot influența metabolizarea bupropionei prin intermediul izoenzimei CYP2B6 (de exemplu, substraturi ale CYP2B6: ciclofosamidă, ifosfamidă și inhibitori ai CYP2B6: orfenadrină, ticlopidină, clopidogrel) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de bupropionă și concentrații plasmatiche mai mici ale metabolitului activ, hidroxibupropionă. Consecințele clinice ale inhibării metabolizării bupropionei prin intermediul izoenzimei CYP2B6 și modificările consecutive ale raportului concentrațiilor plasmatiche de bupropionă – hidroxibupropionă nu sunt cunoscute în prezent.

Deoarece bupropiona este metabolizată în proporție mare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a bupropionei cu medicamente cunoscute a fi inductoare metabolice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, ritonavir, efavirenz) sau inhibitoare metabolice (de exemplu valproat), deoarece acestea pot influența eficacitatea și siguranța clinică a acesteia.

Într-o serie de studii la voluntari sănătoși, administrarea de ritonavir (100 mg de două ori pe zi sau 600 mg de două ori pe zi) sau utilizarea de ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg de două ori pe zi au redus expunerea la bupropionă și la principalii săi metaboliți, proporțional cu doza, cu aproximativ 20 - 80% (vezi pct. 5.2). În mod asemănător, efavirenz administrat în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, a scăzut expunerea la bupropionă cu aproximativ 55% la voluntarii sănătoși. Consecințele clinice ale scăderii expunerii nu sunt cunoscute în totalitate, dar pot include o scădere a eficacității în cazul tratamentului episoadelor depresive majore. Acest efect se consideră a fi determinat de inducerea metabolizării bupropionei. Pacienții tratați cu oricare dintre aceste medicamente concomitent cu bupropiona pot necesita administrarea de doze crescute de bupropionă, dar doza maximă de bupropionă nu trebuie depășită.

## Alte informații referitoare la interacțiuni

Administrarea Axabal la pacienții tratați concomitent cu levodopa sau amantadină se va face cu prudență. Date clinice limitate sugerează o incidență mai mare a reacțiilor adverse (de exemplu greață, vărsături și evenimente neuropsihice – vezi pct. 4.8) la pacienții tratați cu bupropionă la care se administrează concomitent levodopa sau amantadină.

Deși datele clinice nu au identificat o interacțiune farmacocinetică între bupropionă și alcool, au fost raportate cazuri rare de evenimente adverse neuropsihice sau de toleranță scăzută la alcool la pacienții care au consumat alcool în timpul tratamentului cu bupropionă. Consumul de alcool în timpul tratamentului cu Axabal trebuie scăzut la minim sau evitat.

Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică în cazul administrării concomitente a bupropionei și a benzodiazepinelor. Pe baza studiilor efectuate *in vitro* cu privire la căile metabolice, nu există argumente pentru susținerea unei astfel de interacțiuni. După administrarea concomitentă de bupropionă cu diazepam la voluntari sănătoși, s-a înregistrat o sedare mai scăzută decât atunci când diazepamul a fost administrat în monoterapie.

Nu a fost efectuată o evaluare sistematică a administrării bupropionei concomitent cu antidepresive (cu excepția desipraminei și citalopramului), benzodiazepine (cu excepția diazepamului) sau neuroleptice. De asemenea, experiența clinică în cazul utilizării concomitente cu sunătoare este limitată.

Utilizarea concomitentă a Axabal cu un plastru transdermic cu nicotină poate determina creșteri ale tensiunii arteriale.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Unele studii epidemiologice privind rezultatele sarcinii în urma 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). Axabal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu bupropionă, iar tratamentele alternative nu sunt o opțiune.

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul bupropionei asupra fertilității la om. Un studiu cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuat 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 cu acțiune asupra SNC, bupropionă poate influența capacitatea de a efectua sarcini care necesită abilități de judecată sau abilități motorii și cognitive. De aceea, pacienții trebuie să fie precauți înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, până când nu sunt siguri că Axabal nu le influențează negativ capacitățile.



## 4.8 Reacții adverse

Lista de mai jos oferă informații referitoare la reacțiile adverse identificate din experiența clinică, clasificate în funcție de incidență și pe clase de aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt clasificate din punct de vedere al frecvenței, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Cu frecvență necunoscută	Anemie, leucopenie și trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar*</b>	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate, cum este urticaria
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate mai severe, inclusiv angioedem, dispnee / bronhospasm și șoc anafilactic.  De asemenea, au fost raportate artralgie, mialgie și febră asociate cu erupții cutanate tranzitorii și cu alte simptome sugerând hipersensibilitate de tip tardiv. Aceste simptome pot fi asemănătoare cu cele care apar în boala serului.
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	Anorexie
	Mai puțin frecvente	Scădere în greutate
	Foarte rare	Modificări ale glicemiei
	Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte frecvente	Insomnie (vezi pct. 4.2)
	Frecvente	Agitație, anxietate
	Mai puțin frecvente	Depresie (vezi pct. 4.4), confuzie
	Foarte rare	Agresivitate, ostilitate, iritabilitate, neliniște, halucinații, vise bizare inclusiv coșmaruri, depersonalizare, iluzii, ideate paranoidă
	Cu frecvență necunoscută	Ideate suicidară și comportament de tip suicidar***, psihoză, distimie, atac de panică
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Tremor, amețeli, tulburări ale gustului
	Mai puțin frecvente	Tulburări de concentrare
	Rare	Convulsii (vezi mai jos)**
	Foarte rare	Distonie, ataxie, parkinsonism, necoordonare, tulburări de memorie, parestezii, sincopă
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom serotoninergic****

<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Tulburări de vedere
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Frecvente	Tinnitus
<b>Tulburări cardiace</b>	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Foarte rare	Palpitații
<b>Tulburări vasculare</b>	Frecvente	Creșteri ale tensiunii arteriale (uneori severe), eritem facial
	Foarte rare	Vasodilatație, hipotensiune arterială ortostatică
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Xerostomie, tulburări gastro-intestinale inclusiv greață și vărsături
	Frecvente	Dureri abdominale, constipație
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, icter, hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*</b>	Frecvente	Erupecție cutanată tranzitorie, prurit, transpirații
	Foarte rare	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, agravare a psoriazisului
	Cu frecvență necunoscută	Agravare a sindromului lupusului eritematos sistemic, lupus eritematos cutanat, pustuloză exantematică generalizată acută
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte rare	Spasme
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Foarte rare	Polakiurie și/sau retenție urinară, incontinență urinară
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Febră, dureri toracice, astenie

\* Hipersensibilitatea se poate manifesta sub formă de reacții cutanate. Vezi „Tulburări ale sistemului imunitar” și „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”.

\*\* Incidența convulsiilor este de aproximativ 0,1% (1/1000). Convulsiile cele mai frecvente sunt convulsiile generalizate tonico-clonice, un tip de convulsii care poate duce în unele cazuri la confuzie post-criză sau la tulburări de memorie (vezi pct. 4.4).

\*\*\* În timpul sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu bupropionă, s-au raportat cazuri de ideeție suicidară și de comportament de tip suicidar (vezi pct. 4.4).

\*\*\*\* Sindromul serotoninergic poate apărea ca o consecință a unei interacțiuni între bupropionă și un medicament serotoninergic, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) (vezi pct. 4.4).

#### 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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 – RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Au fost raportate ingestii acute ale unor doze de 10 ori mai mari decât doza terapeutică maximă. În plus față de evenimentele raportate ca reacții adverse, supradozajul a determinat simptome care au inclus somnolență, pierdere a conștienței și/sau modificări ale electrocardiografei (ECG), cum sunt tulburări de conducere (inclusiv prelungire a QRS), aritmii și tahicardie. De asemenea, a fost raportată prelungire a QTc, dar acest lucru a fost observat, în general, în asocieră cu prelungirea QRS și creșterea frecvenței cardiace.

Deși majoritatea pacienților și-au revenit fără sechele, rareori au fost raportate decese cauzate de bupropionă în cazul pacienților care au ingerat doze foarte mari de medicament. De asemenea, a fost raportat sindromul serotoninergic.

Tratament: în cazul unui supradozaj, se recomandă spitalizare. Se recomandă monitorizarea ECG și a semnelor vitale.

Trebuie asigurate permeabilitatea căilor respiratorii, oxigenarea și ventilația adecvate. Se recomandă utilizarea de cărbune activat. Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru bupropionă. Conduita ulterioară va fi în concordanță cu statusul clinic.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antidepresive, codul ATC: N06 AX12.

##### Mecanism de acțiune

Bupropiona este un inhibitor selectiv al recaptării neuronale a catecolaminelor (noradrenalină și dopamină), cu efect minim asupra recaptării indolaminelor (serotonină) și care nu inhibă niciuna dintre monoaminoxidaze. Mecanismul de acțiune al bupropionei ca antidepresiv nu este cunoscut.

Cu toate acestea, se presupune că această acțiune este mediată prin mecanisme noradrenergice și/sau dopaminergice.

##### Eficacitate clinică

Efectul antidepresiv al bupropionei a fost evaluat într-un studiu clinic care a inclus un număr total de 1155 de pacienți tratați cu bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată și 1868 de pacienți tratați cu bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită pacienții fiind diagnosticați cu tulburare depresivă majoră (TDM). Șapte dintre aceste studii au evaluat eficacitatea administrării bupropionei sub formă de comprimate cu eliberare modificată: 3 s-au desfășurat în UE cu doze de până la 300 mg pe zi, iar 4 s-au desfășurat în SUA, cu un interval flexibil de valori ale dozei, de până la 450 mg pe zi. În plus, se consideră că 9 studii în cadrul cărora s-a administrat bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită în TDM susțin utilizarea bupropionei sub formă de comprimate cu eliberare modificată, pe baza bioechivalenței dintre bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată (cu administrare o dată pe zi) cu bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită (cu administrare în două prize pe zi).

Administrarea de bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată a demonstrat superioritate statistică față de placebo, evaluată prin îmbunătățirea scorului total pe scala de evaluare a

depresiei Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) în 1 din 2 studii identice, în cadrul cărora s-au utilizat doze cuprinse în intervalul 150 și 300 mg. De asemenea, ratele de răspuns și remisiune au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic în cazul administrării de bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată, comparativ cu placebo. Într-un al treilea studiu efectuat la pacienți vârstnici nu a fost demonstrată superioritatea statistică față de placebo din punct de vedere al criteriului principal de evaluare, variația medie față de valoarea inițială pe MADRS (criteriul final de evaluare fiind Last Observation Carried Forward), deși au fost observate efecte semnificative statistic într-o analiză secundară (caz observat).

Un beneficiu semnificativ a fost demonstrat pentru criteriul principal final de evaluare în 2 din 4 studii efectuate în USA cu bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată (300-450 mg). Din cele 2 studii pozitive, unul a fost un studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu TDM, iar unul a fost un studiu controlat activ la pacienți cu TDM.

Într-un studiu de prevenire a recăderilor, pacienții care au prezentat răspuns terapeutic la 8 săptămâni după un tratament acut cu bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată (300 mg pe zi), în fază deschisă, au fost randomizați în grupul de tratament cu bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată sau în grupul cu administrare de placebo, pentru încă 44 de săptămâni. Bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată a demonstrat superioritate semnificativă statistic, în comparație cu placebo ( $p < 0,05$ ), în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a rezultatelor. Incidența menținerii efectului în cursul celor 44 de săptămâni de urmărire dublu-orb a fost de 64% pentru bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare modificată și de 48% pentru placebo.

### Siguranță clinică

Procentul de malformații congenitale cardiace apărute la sarcinile cu expunere prenatală la bupropionă în primul trimestru de sarcină, observată 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 ce 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.

În cadrul unui studiu desfășurat la voluntari sănătoși, nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic în contextul administrării comprimatelor de bupropionă cu eliberare modificată (450 mg/zi), comparativ cu placebo, asupra intervalului QTcF după 14 zile de administrare la starea de echilibru.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală la voluntari sănătoși a 300 mg clorhidrat de bupropionă, o dată pe zi, sub formă de comprimate cu eliberare modificată, după aproximativ 5 ore au fost observate concentrații plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) de aproximativ 160 ng/ml. La starea de echilibru, valorile  $C_{max}$  și ASC pentru hidroxibupropionă sunt de aproximativ 3, respectiv 14 ori mai mari decât cele ale bupropionei. La starea

de echilibru,  $C_{max}$  a treohidrobupropionei este similară cu cea a bupropionei, iar ASC este de aproximativ 5 ori mai mare, în timp ce concentrațiile plasmatice de eritrohidrobupropionă sunt comparabile cu cele ale bupropionei. Concentrațiile plasmatice maxime ale hidroxibupropionei sunt atinse după 7 ore, în timp ce cele pentru treohidrobupropionă și eritrohidrobupropionă sunt atinse după 8 ore. Valorile ASC și  $C_{max}$  pentru bupropionă și metaboliții activi ai acesteia – hidroxibupropiona și treohidrobupropiona – cresc proporțional cu doza, într-un interval de doze de 50-200 mg, administrate sub formă doze unice, și într-un interval de doze de 300-450 mg pe zi după administrarea de doze repetate.

Biodisponibilitatea absolută a bupropionei nu este cunoscută; totuși, datele privind excreția urinară indică faptul că cel puțin 87% din doza de bupropionă este absorbită.

Absorbția bupropionei sub formă de comprimate cu eliberare modificată nu este influențată în mod semnificativ atunci când acestea se administrează concomitent cu alimentele.

### Distribuție

Bupropiona se distribuie larg în organism, cu un volum aparent de distribuție de aproximativ 2000 l. Bupropiona, hidroxibupropiona și treohidrobupropiona se leagă moderat de proteinele plasmatice (84%, 77%, respectiv, 42%).

Bupropiona și metaboliții săi activi sunt excretați în laptele uman. Studiile la animale indică faptul că bupropiona și metaboliții săi activi trec bariera hemato-encefalică și traversează placenta. Studiile la voluntari sănătoși, care au utilizat tomografia cu emisie de pozitroni, demonstrează faptul că bupropiona pătrunde la nivelul SNC și se leagă de transportorul recaptării dopaminei la nivelul corpului striat (aproximativ 25% în cazul administrării unei doze de 150 mg de 2 ori pe zi).

### Metabolizare

Bupropiona este metabolizată în proporție mare la om. În plasmă au fost identificați trei metaboliți farmacologic activi: hidroxibupropiona și izomerii amino-alcool, treohidrobupropiona și eritrohidrobupropiona. Aceștia pot avea importanță clinică, deoarece concentrațiile lor plasmatice sunt la fel de mari sau mai mari decât cele ale bupropionei. Metaboliții activi sunt metabolizați ulterior la metaboliți inactivi (dintre care unii nu au fost complet descriși, dar pot include metaboliți conjugați) și sunt excretați în urină.

Studiile *in vitro* indică faptul că bupropiona este metabolizată la principalul său metabolit activ – hidroxibupropiona – în principal de către CYP2B6, în timp ce CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 și 2E1 sunt mai puțin implicate. În schimb, formarea treohidrobupropionei implică reducerea carbonil, dar nu implică izoenzimele citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Nu a fost studiat potențialul inhibitor al treohidrobupropionei și eritrohidrobupropionei asupra citocromului P450.

Atât bupropiona, cât și hidroxibupropiona, sunt inhibitori ai izoenzimei CYP2D6, cu valori  $K_i$  de 21, respectiv, 13,3  $\mu$ M (vezi pct. 4.5).

S-a demonstrat că bupropiona își induce propria metabolizare la animale după administrarea subcronică. La om, nu există dovezi de inducție enzimatică în cazul bupropionei sau hidroxibupropionei la voluntarii sau pacienții tratați cu dozele recomandate de clorhidrat de bupropionă timp de 10 până la 45 de zile.

### Eliminare

După administrarea orală a 200 mg de  $^{14}$ C-bupropionă, 87% din doza marcată radioactiv a fost recuperată în urină și 10% în materiile fecale. Procentul din doza de bupropionă excretată sub formă nemodificată a fost de numai 0,5%, un rezultat concordant cu metabolizarea în proporție mare a bupropionei. Mai puțin de 10% din doza marcată cu  $^{14}$ C a fost regăsită în urină sub formă de metaboliți activi.

Clearance-ul aparent mediu după administrarea orală de clorhidrat de bupropionă este de aproximativ 200 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al bupropionei este de aproximativ 20 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroxibupropionei este de aproximativ 20 ore. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru treohidroxibupropionă și eritrohidrobupropionă sunt mai mari (37, respectiv 33 ore), iar valorile ASC la starea de echilibru sunt de 8 respectiv 1,6 ori mai mari decât cele ale bupropionei. Starea de echilibru pentru bupropionă și metaboliții săi este atinsă în 8 zile.

Învelișul insolubil al comprimatelor cu eliberare modificată poate rămâne intact în timpul tranzitului gastrointestinal și poate fi eliminat în materiile fecale.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Eliminarea bupropionei și a principalilor săi metaboliți activi poate fi scăzută la pacienții cu disfuncție renală. Datele limitate de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență renală moderată până la severă indică faptul că expunerea la bupropionă și/sau metaboliții săi a fost crescută (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica bupropionei și a metaboliților săi activi nu a fost diferită semnificativ din punct de vedere statistic la pacienții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată, comparativ cu voluntari sănătoși, deși a fost observată o mai mare variabilitate între pacienți (vezi pct. 4.4). La pacienții cu ciroză hepatică severă,  $C_{max}$  și ASC ale bupropionei au crescut substanțial (diferență medie de aproximativ 70%, respectiv, de 3 ori) și au avut o variabilitate mai mare, comparativ cu valorile înregistrate la voluntari sănătoși; timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost, de asemenea, mai mare (cu aproximativ 40%). Pentru hidroxibupropionă, valoarea medie a  $C_{max}$  a fost mai mică (cu aproximativ 70%), valoarea medie a ASC a avut tendința să fie mai mare (cu aproximativ 30%), valoarea medie a  $T_{max}$  a fost mai mare (cu aproximativ 20 de ore), iar timpii medii de înjumătățire plasmatică au fost mai mari (de aproximativ 4 ori), comparativ cu voluntarii sănătoși. Pentru treohidrobupropionă și eritrohidrobupropionă, valoarea medie a  $C_{max}$  a avut tendința de a fi mai mică (cu aproximativ 30%), valoarea medie a ASC a avut tendința de a fi mai mare (cu aproximativ 50%), valoarea medie a  $T_{max}$  a fost mai mare (cu aproximativ 20 de ore), iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai mare (de aproximativ 2 ori), comparativ cu voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.3).

#### *Vârstnici*

Studiile farmacocinetice la vârstnici au avut rezultate variabile. Un studiu cu doză unică a demonstrat faptul că farmacocinetica bupropionei și a metaboliților săi la pacienții vârstnici nu diferă de cea de la adulții tineri. Un alt studiu farmacocinetic, cu administrare de doze unice și doze repetate, a sugerat faptul că acumularea bupropionei și a metaboliților acesteia se poate produce într-o mai mare măsură la pacienții vârstnici. Experiența clinică nu a identificat diferențe de tolerabilitate între pacienții vârstnici și cei tineri, totuși nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare a pacienților vârstnici (vezi pct. 4.4).

### **Eliberarea *in vitro* a bupropionei în prezența alcoolului etilic**

Testele *in vitro* au demonstrat că la concentrații mari ale alcoolului etilic (până la 40%), bupropionă este eliberată mai rapid din comprimatele cu eliberare modificată (până la 20%, dizolvată la 2 ore) (vezi pct. 4.5).

### **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 baza mg/m<sup>2</sup> (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 greutateii fetale la iepuri.

În studiile la animale, administrarea de doze de bupropionă de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice recomandate la om a determinat, printre altele, următoarele simptome dependente de doză: ataxie și convulsii la șobolan, stare de slăbiciune generală, tremurături și emeză la câine și creștere a letalității la ambele specii. Din cauza inducției enzimatică prezente la animale, dar nu și la om, expunerile sistemice la animale au fost similare expunerilor sistemice observate la om în cazul administrării dozei maxime recomandate.

În studiile la animale au fost observate modificări hepatice, dar acestea reflectă acțiunea unui inductor enzimatic hepatic. La dozele recomandate la om, bupropiona nu își induce propria metabolizare. Acest lucru sugerează faptul că modificările hepatice la animalele de laborator au numai o importanță limitată în evaluarea și stabilirea riscului asociat bupropionei.

Datele de genotoxicitate indică faptul că bupropiona este un mutagen bacterian slab, dar nu și un mutagen pentru mamifere, motiv pentru care nu este considerată o substanță cu potențial genotoxic la om. Studiile la șoarece și șobolan confirmă absența carcinogenității la aceste specii.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Nucleul comprimatului:**

Hidroxipropilceluloză

Glicerol dibehenat

Acid stearic

#### **Film de acoperire:**

##### Primul strat de acoperire:

Hipromeloză

##### Al doilea strat de acoperire:

Etilceluloză

Povidonă K90

Lactoză monohidrat

Trietilcitrat

##### Al treilea strat de acoperire:

Copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1), dispersie 30%

Trietilcitrat

Macrogol 6000

Dioxid de siliciu coloidal

#### **Cerneala de inscripționare:**

Șelac, oxid negru de fer (E 172), propilenglicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) de culoare albă, opac, conținând un plic cu desicant 2 în 1 care conține silicagel și cărbune activat (60:40) și închis cu capac din polipropilenă și garnitură de etanșare prin inducție, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii.

150 mg: 30, 60, 90 comprimate cu eliberare modificată

300 mg: 30, 60, 90 comprimate cu eliberare modificată

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca  
România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15784/2025/01-03

15785/2025/01-03

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: ianuarie 2025

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2025