

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti bupropione. Il testo era quello valido all'epoca.

Esso non e' successivamente mantenuto od aggiornato da parte dell'EMEA, e potrebbe percio' non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

”Nome di fantasia” 150 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 150 mg di bupropione come cloridrato.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa rotonda, bianca, rivestita con film, biconvessa, con impressa su un lato la sigla GX CH7 e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

”Nome di fantasia” compresse è indicato come aiuto alla cessazione dell'abitudine al fumo unitamente ad un supporto motivazionale in pazienti nicotino-dipendenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

“Nome di fantasia” deve essere impiegato secondo quanto indicato dalle linee guida sulla cessazione del fumo.

I medici prescrittori devono verificare la motivazione del paziente a smettere di fumare. Le terapie per la cessazione del fumo ottengono il successo con maggiore probabilità in quei pazienti che siano motivati a smettere e siano sostenuti da un supporto motivazionale alla cessazione del fumo.

Le compresse di ”Nome di fantasia” devono essere deglutate intere e non debbono essere frantumate o masticate.

I pazienti devono essere trattati per 7-9 settimane.

Nonostante non siano attese reazioni dovute alla cessazione dell'assunzione di ”Nome di fantasia”, può essere preso in considerazione un periodo di riduzione progressiva dell'assunzione del farmaco.

Nel caso non si manifesti alcun effetto alla settima settimana, il trattamento deve essere interrotto.

Adulti

Si raccomanda di iniziare il trattamento mentre il paziente è ancora fumatore e di fissare una “data di cessazione dell'abitudine al fumo” ovvero lo stopping day entro le prime due settimane di trattamento con ”Nome di fantasia”, preferibilmente durante la seconda settimana.

La dose iniziale è di 150 mg da assumersi una volta al giorno per sei giorni, aumentando a 150 mg due volte al giorno a partire dal settimo giorno. Fra due dosi successive deve essere lasciato un intervallo di almeno 8 ore.

La dose singola massima non deve superare i 150 mg e la dose totale giornaliera massima non deve superare i 300 mg.

L'insonnia è un effetto collaterale molto frequente che può essere ridotto evitando di assumere la dose al momento di coricarsi (avendo cura in ogni caso di porre un intervallo di 8 ore fra ciascuna dose).

Bambini ed Adolescenti

L'impiego in pazienti di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in quanto la sicurezza e l'efficacia di ”Nome di fantasia” compresse non sono state valutate in tali pazienti.

Pazienti anziani

”Nome di fantasia” deve essere somministrato con cautela nei pazienti anziani. In alcuni individui anziani non può essere esclusa una maggiore sensibilità. La dose raccomandata nell'anziano è di 150 mg una volta al giorno.

Pazienti con insufficienza epatica

”Nome di fantasia” deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica. A causa della maggiore variabilità della farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata, la dose raccomandata in tali pazienti è di 150 mg una volta al giorno.

Pazienti con insufficienza renale

”Nome di fantasia” deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale. La dose raccomandata in tali pazienti è di 150 mg una volta al giorno.

4.3 Controindicazioni

”Nome di fantasia” è controindicato in pazienti con ipersensibilità al bupropione o ad uno qualsiasi degli eccipienti della preparazione.

”Nome di fantasia” è controindicato in pazienti con patologie a carattere convulsivo in corso o con qualsiasi precedente di convulsioni.

”Nome di fantasia” è controindicato in pazienti per i quali sia nota una patologia tumorale del sistema nervoso centrale (SNC).

”Nome di fantasia” è controindicato nei pazienti che, in qualsiasi momento durante il trattamento, interrompano bruscamente l’assunzione di alcool o di qualsiasi medicinale noto per essere associato con il rischio di convulsioni alla sospensione (in particolare benzodiazepine o farmaci benzodiazepino-simili).

”Nome di fantasia” è controindicato in pazienti con diagnosi attuale o pregressa di bulimia od anoressia nervosa.

”Nome di fantasia” è controindicato in pazienti con cirrosi epatica grave.

E’ controindicato l’uso concomitante di ”Nome di fantasia” e di inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO). Fra l’interruzione del trattamento con inibitori irreversibili delle monoamino-ossidasi e l’inizio del trattamento con ”Nome di fantasia” devono trascorrere almeno 14 giorni. Per gli inibitori reversibili delle monoamino-ossidasi, è sufficiente un periodo di 24 ore.

”Nome di fantasia” è controindicato in pazienti con anamnesi di disturbo bipolare dal momento che può facilitare l’insorgenza di un episodio maniacale durante la fase depressiva della loro malattia.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso

Patologie convulsive

Non si deve superare la dose raccomandata di ”Nome di fantasia” poiché l’uso di bupropione è associato con un rischio di convulsioni correlato al dosaggio. A dosi fino alla dose massima giornaliera raccomandata (300 mg di ”Nome di fantasia” al giorno), l’incidenza di convulsioni è di circa lo 0,1% (1/1000).

In presenza di fattori di rischio che abbassano la soglia delle convulsioni, l’uso di ”Nome di fantasia” aumenta il rischio di crisi convulsive. ”Nome di fantasia” non deve essere impiegato in pazienti che presentino fattori di rischio predisponenti, a meno che non sussistano ragioni cliniche irrinunciabili sulla base delle quali l’aumento del rischio di convulsioni sia giustificato dal potenziale beneficio medico atteso dalla cessazione del fumo. In questi pazienti dovrebbe essere adottata una dose massima di 150 mg al giorno per tutta la durata del trattamento. Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione dei fattori di rischio predisponenti alla comparsa di convulsioni, che includono:

- la somministrazione concomitante di altri farmaci noti per abbassare la soglia della comparsa di convulsioni (ad es.: antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, corticosteroidi sistemici, chinoloni e farmaci antistaminici con proprietà sedative). Per i pazienti cui vengano prescritti tali farmaci durante il trattamento con ”Nome di fantasia”, deve essere adottata una dose massima di 150 mg al giorno di ”Nome di fantasia” per il rimanente periodo di trattamento.
- alcolismo
- precedente trauma cranico
- diabete trattato con ipoglicemizzanti od insulina
- uso di farmaci anoressizzanti o stimolanti

La terapia con "Nome di fantasia" deve essere interrotta, e non successivamente ripresa, in pazienti in cui si siano verificate convulsioni durante il trattamento.

Interazioni (vedere 4.5. Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione)

I livelli plasmatici di bupropione o dei suoi metaboliti possono essere alterati a causa di interazioni farmacocinetiche, che potrebbero aumentare il rischio di insorgenza di eventi avversi (p. es. secchezza delle fauci, insonnia, convulsioni). Deve pertanto essere usata cautela quando bupropione viene somministrato in concomitanza con prodotti medicinali che possono indurre o inibire il metabolismo di bupropione.

Bupropione inibisce il metabolismo indotto dal citocromo P450 2D6. Si consiglia quindi cautela nella somministrazione concomitante di prodotti medicinali metabolizzati da questo enzima .

Neuropsichiatria

"Nome di fantasia" è un inibitore, ad azione centrale, della ricaptazione della noradrenalina/dopamina, e la sua attività farmacologica è simile a quella di alcuni antidepressivi. Sono state segnalate reazioni a carattere neuropsichiatrico (vedere 4.8 Effetti indesiderati). In particolare, in pazienti con anamnesi nota di malattia psichiatrica, è stata riscontrata una sintomatologia di tipo psicotico o maniacale.

L'umore depresso può essere un sintomo dell'astinenza da nicotina. In pazienti che tentavano di smettere di fumare è stata segnalata depressione, raramente accompagnata da idee suicide. Questi sintomi sono stati segnalati anche durante il trattamento con "Nome di fantasia" e generalmente si sono verificati nelle fasi iniziali del trattamento. I medici devono essere a conoscenza della possibile insorgenza di una significativa sintomatologia depressiva in pazienti che tentano di smettere di fumare e devono di conseguenza informarne i pazienti.

I dati raccolti negli studi sugli animali suggeriscono la possibilità di abuso del farmaco. Tuttavia, gli studi sulla possibilità di abuso nell'uomo e l'ampia esperienza clinica raccolta dimostrano che il bupropione possiede un basso potenziale di abuso.

Ipersensibilità

L'uso di "Nome di fantasia" deve essere interrotto se il paziente manifesta ipersensibilità durante il trattamento. Il medico deve essere a conoscenza del fatto che i sintomi possono aumentare o ripresentarsi a seguito dell'interruzione del trattamento con "Nome di fantasia" e deve assicurarsi che venga somministrato un trattamento sintomatico per un periodo adeguato di tempo (almeno una settimana). I sintomi includono, tipicamente rash cutaneo, prurito, orticaria o dolore al torace, ma possono insorgere anche reazioni più gravi quali angioedema, dispnea/broncospasmo, shock anafilattico, eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson). Sono stati riportati anche artralgia, mialgia e febbre associati a rash e ad altri sintomi associabili a ipersensibilità ritardata. Questi sintomi possono essere assimilati alla cosiddetta malattia da siero (vedi 4.8 Effetti indesiderati). Nella maggior parte dei pazienti i sintomi regrediscono con la sospensione di bupropione e con la somministrazione di antistaminici o corticosteroidi, e si risolvono nel tempo.

Ipertensione

Nella pratica clinica è stata segnalata ipertensione, talora grave (vedere 4.8 Effetti indesiderati) e che ha reso necessario un trattamento acuto, in pazienti trattati con bupropione da solo od in combinazione con terapia sostitutiva della nicotina. Questo fenomeno è stato osservato in pazienti con o senza ipertensione preesistente. Particolarmente in pazienti con precedenti di ipertensione, si raccomanda di misurare la pressione arteriosa all'inizio del trattamento con bupropione e di effettuare controlli successivi. Deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la terapia con "Nome di fantasia" qualora si verifichi un aumento clinicamente significativo della pressione arteriosa.

Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che si possano ottenere tassi più elevati di cessazione dell'abitudine al fumo associando all'impiego di "Nome di fantasia" sistemi transdermici per la somministrazione di nicotina (STN). Tuttavia nei gruppi trattati con la combinazione è stata osservata una maggiore incidenza di ipertensione ad insorgenza nel corso del trattamento.

Se viene impiegata una terapia di combinazione con sistemi transdermici per la somministrazione di nicotina, si raccomanda di adottare cautela e di effettuare un controllo settimanale della pressione arteriosa. Prima di iniziare una terapia di combinazione, il medico deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del relativo sistema di somministrazione transdermica di nicotina.

Pazienti appartenenti a gruppi specifici

Anziani - L'esperienza clinica con bupropione non ha identificato alcuna differenza nella tollerabilità fra i pazienti anziani e gli altri adulti. Tuttavia non si può escludere una maggiore sensibilità di alcuni anziani. Pertanto, poiché i pazienti più anziani possono con maggiore probabilità avere una funzione renale ridotta, in tali pazienti la dose raccomandata è di 150 mg una volta al giorno.

Pazienti con insufficienza epatica - Bupropione viene ampiamente metabolizzato nel fegato a metaboliti attivi che a loro volta sono ulteriormente metabolizzati. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella farmacocinetica di bupropione quando somministrato a pazienti con cirrosi da lieve a moderata, rispetto a volontari sani, ma i livelli plasmatici di bupropione si sono mostrati soggetti ad una maggiore variabilità fra i singoli pazienti. Pertanto "Nome di fantasia" deve essere impiegato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata per i quali è raccomandata la dose di 150 mg una volta al giorno.

Tutti i pazienti con insufficienza epatica devono essere attentamente controllati per la possibile insorgenza di effetti collaterali (ad es., insonnia, secchezza delle fauci) che potrebbero indicare livelli elevati del farmaco o dei suoi metaboliti.

Pazienti con insufficienza renale - I pazienti con insufficienza renale non sono stati studiati. Bupropione viene escreto principalmente nelle urine così come i suoi metaboliti. Pertanto in pazienti con insufficienza renale si raccomanda la dose di 150 mg una volta al giorno, poiché bupropione e i suoi metaboliti possono accumularsi in tali pazienti in grado superiore al normale. Il paziente deve essere attentamente controllato per possibili eventi avversi che potrebbero indicare livelli elevati del farmaco o dei suoi metaboliti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In pazienti che assumono prodotti medicinali noti per abbassare la soglia delle convulsioni, "Nome di fantasia" deve essere impiegato solo se sussistano ragioni cliniche irrinunciabili sulla base delle quali l'aumento del rischio di convulsioni sia giustificato dal potenziale beneficio medico atteso dalla cessazione del fumo (vedere 4.4 Speciali avvertenze e Precauzioni per l'uso).

L'effetto di bupropione su altri medicinali:

Sebbene non sia metabolizzato dall'isoenzima CYP2D6, bupropione ed il suo principale metabolita, idrossibupropione, sono inibitori della via metabolica mediata dall'isoenzima CYP2D6. La somministrazione contemporanea di bupropione cloridrato e desipramina in volontari sani, noti quali metabolizzatori estensivi dell'isoenzima CYP2D6, ha determinato aumenti rilevanti (da 2 a 5 volte) della C_{max} e della AUC della desipramina.

L'inibizione dell'isoenzima CYP2D6 è rimasta presente per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose di bupropione cloridrato.

Sebbene non sia stata formalmente studiata, la terapia concomitante con prodotti medicinali con ridotto indice terapeutico, principalmente metabolizzati dall'isoenzima CYP2D6, deve essere iniziata al livello inferiore dell'intervallo posologico del farmaco somministrato in concomitanza. Tali medicinali includono certi antidepressivi (p.es. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicotici (p.es. risperidone, tioridazina), beta-bloccanti (p.es. metoprololo), e anti-aritmici di Tipo 1C (p.es. propafenone, flecainide). Se "Nome di fantasia" viene aggiunto al trattamento di un paziente già in terapia con uno di tali medicinali, deve essere presa in considerazione la necessità di diminuire la dose del farmaco originale. In questi casi deve essere attentamente considerato il beneficio atteso dal trattamento con "Nome di fantasia" rispetto ai rischi potenziali.

L'effetto di altri medicinali su bupropione:

Risultati di studi *in vitro* indicano che bupropione è metabolizzato nel suo maggiore metabolita attivo idrossibupropione, principalmente dal citocromo P450 CYP2B6 (vedi 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Pertanto si deve porre cautela quando "Nome di fantasia" viene somministrato insieme con prodotti medicinali noti per interessare l'isoenzima CYP2B6 (ad es. orfenadrina, ciclofosfamide, ifosfamide).

Poiché bupropione viene ampiamente metabolizzato, si consiglia cautela quando venga somministrato in concomitanza di prodotti medicinali noti per indurre il metabolismo (ad es. carbamazepina, fenitoina) o di inibirlo (p. es. valproato) perché questi possono modificare la sua efficacia clinica e la sua sicurezza.

La nicotina, somministrata mediante sistemi transdermici (cerotti), non ha manifestato effetti sulla farmacocinetica del bupropione e dei suoi metaboliti.

Altre interazioni:

Il fumo è associato con un aumento dell'attività del complesso enzimatico CYP1A2. A seguito della cessazione dell'abitudine al fumo, si può verificare una riduzione nella clearance dei medicinali metabolizzati da questo enzima. Ciò può dar luogo all'aumento dei livelli plasmatici di tali prodotti medicinali. Tale aumento può essere particolarmente importante per quei medicinali, con ridotto indice terapeutico (quali ad es., teofillina, tacrina e clozapina) che sono principalmente metabolizzati dal sistema enzimatico CYP1A2.

Non sono conosciute le conseguenze cliniche della cessazione dell'abitudine al fumo su altri prodotti medicinali che sono metabolizzati parzialmente dal complesso enzimatico CYP1A2 (quali ad esempio imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina). Inoltre, dati limitati indicano che il metabolismo della flecainide o della pentazocina possono anche essere indotti dall'abitudine al fumo.

La somministrazione di "Nome di fantasia" a pazienti che sono in trattamento con levodopa o con amantadina deve essere intrapresa con cautela. Dati clinici limitati suggeriscono una maggiore incidenza di eventi avversi (p.es. nausea, vomito e fenomeni neuropsichiatrici – vedere 4.8 Effetti indesiderati,) in pazienti che ricevono bupropione in concomitanza con levodopa o amantadina.

Sebbene i dati clinici non evidenzino una interazione farmacocinetica fra il bupropione e l'alcool, vi sono state rare segnalazioni di effetti indesiderati neuropsichiatrici o di ridotta tolleranza all'alcool in pazienti che assumevano bevande alcoliche durante il trattamento con "Nome di fantasia". Il consumo di alcool durante il trattamento con "Nome di fantasia" deve essere ridotto al minimo o escluso.

Poiché gli inibitori delle monoamino ossidasi A e B promuovono anch'essi il metabolismo delle catecolamine, con un meccanismo differente da quello del bupropione, l'impiego concomitante di "Nome di fantasia" e degli inibitori delle monoamino ossidasi è controindicato (vedi 4.3 Controindicazioni). Esiste infatti un aumento della possibilità di effetti collaterali a seguito della somministrazione concomitante di tali farmaci. Si devono lasciar trascorrere almeno 14 giorni dall'interruzione del trattamento con inibitori irreversibili delle monoamino ossidasi (IMAO) e l'inizio del trattamento con "Nome di fantasia". Per quanto riguarda gli inibitori reversibili delle monoamino ossidasi (IMAO) è sufficiente un periodo di 24 ore.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La sicurezza di "Nome di fantasia" per l'uso in gravidanza non è stata stabilita.

La valutazione degli studi sperimentali nell'animale non ha indicato effetti dannosi diretti od indiretti sullo sviluppo embrio-fetale, sull'andamento della gestazione o sullo sviluppo peri- o post-natale. L'esposizione nell'animale, tuttavia, era simile all'esposizione sistemica raggiunta nell'uomo alla massima dose raccomandata. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

Le donne in gravidanza dovrebbero essere incoraggiate a smettere di fumare senza l'impiego di una terapia farmacologica. "Nome di fantasia" non deve essere usato in gravidanza.

Poiché bupropione ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano, si deve raccomandare alle madri di non allattare al seno durante il trattamento con "Nome di fantasia".

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Come con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC), bupropione può influenzare la capacità di effettuare compiti che richiedano capacità di giudizio o abilità motorie e cognitive. E' stato anche segnalato che "Nome di fantasia" può causare vertigini e senso di leggerezza alla testa. Pertanto i pazienti debbono porre particolare attenzione prima di guidare o di usare macchinari fino a che non siano ragionevolmente certi che "Nome di fantasia" compresse non influenzi in maniera negativa le loro prestazioni.

4.8 Effetti indesiderati

La lista sotto riportata fornisce informazioni sugli effetti indesiderati identificati dall'esperienza clinica, suddivisi per incidenza e sistema corporeo. E' importante tenere conto che la cessazione dell'abitudine al fumo viene spesso associata con i sintomi derivanti dall'astinenza da nicotina (p. es. agitazione, insonnia, tremore, sudorazione), alcuni dei quali vengono riscontrati anche tra gli eventi avversi associati a "Nome di fantasia".

Gli effetti indesiderati sono elencati in accordo con la frequenza della loro manifestazione, secondo la seguente convenzione:

molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, < 1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000).

Cardiovascolari	Non comuni	Tachicardia, aumento pressorio (talvolta grave), vampate.
	Rari	Vasodilatazione, ipotensione posturale, sincope
SNC	Molto comuni	Insonnia (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione)
	Comuni	Tremore, disturbi della concentrazione, cefalea, vertigini, depressione, agitazione, ansia.
	Non comuni	Confusione
	Rari	Convulsioni (vedere nota a fine tabella), irritabilità, ostilità, allucinazioni, spersonalizzazione, distonia, atassia, Parkinsonismo, spasmi muscolari (tic), mancata coordinazione
Endocrini e metabolici	Non comuni	Anoressia
	Rari	Alterazioni della glicemia
Gastrointestinali	Comuni	Secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali inclusi nausea e vomito, dolore addominale, stipsi.
Generali (corpo)	Comuni	Febbre
	Non comuni	Dolore toracico, astenia
Epatobiliari	Rari	Innalzamento degli enzimi epatici, ittero, epatite
Cutanei / Ipersensibilità	Comuni	Rash, prurito, sudorazione. Reazioni di ipersensibilità come l'orticaria
	Rari	Reazioni di ipersensibilità più gravi, incluse angioedema, dispnea/broncospasmo e shock anafilattico. Artralgia, mialgia e febbre sono state anche segnalate in associazione con rash ed altri sintomi suggestivi di ipersensibilità ritardata. Questi sintomi possono essere simili a quelli della malattia da siero. Sono stati segnalati anche eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson. Riacutizzazione di psoriasi
Sensorio	Comuni	Disturbi del gusto
	Non comuni	Tinnito, disturbi visivi

L'incidenza di convulsioni è circa dello 0,1% (1/1.000). Il tipo più comune di convulsioni è quello delle convulsioni generalizzate tonico-cloniche, una tipologia che può dar luogo in alcuni casi a confusione o deficit nella memoria successivi all'attacco (Vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

4.9 Sovradosaggio

E' stata segnalata l'ingestione di dosi pari a oltre 10 volte la dose massima terapeutica. Oltre agli eventi riportati nella sezione 4.8 Effetti indesiderati, il sovradosaggio ha dato luogo a sintomi, quali sonnolenza e perdita di coscienza.

Sebbene la maggior parte dei pazienti si siano ristabiliti senza sequele, sono stati raramente riportati casi di morte associati con sovradosaggi di bupropione in pazienti che avevano ingerito dosi molto elevate del farmaco.

Trattamento: in caso di sovradosaggio, si consiglia l'ospedalizzazione del paziente.

Devono essere assicurate una adeguata pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione. La lavanda gastrica può essere indicata se effettuata entro breve tempo dall'ingestione del farmaco. E' raccomandato anche l'uso di carbone attivo. Non è noto alcun antidoto specifico per bupropione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci impiegati nella dipendenza da nicotina, Codice ATC: N07B A02
Bupropione è un inibitore selettivo del re-uptake neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina) con effetti minimi sul re-uptake delle indolamine (serotonina) e non inibisce alcuna delle monoamino-ossidasi. Il meccanismo con il quale bupropione favorisce la capacità dei pazienti di astenersi dal fumo non è noto. Tuttavia, si presume che questa azione sia mediata da meccanismi noradrenergici e/o dopaminergici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di 150 mg di bupropione cloridrato in compresse a rilascio prolungato in volontari sani, si ottengono picchi di concentrazioni plasmatiche (C_{max}) di circa 100 nanogrammi per ml in un lasso di tempo compreso tra 2,5 e 3 ore circa.

I valori della AUC e della C_{max} di bupropione e dei suoi metaboliti attivi idrossibupropione e treidrobupropione aumentano proporzionalmente alla dose in un range di dosaggio da 50-200 mg a seguito di somministrazione singola e in un range di dosaggio da 300-450 mg/die a seguito di somministrazione cronica. I valori di C_{max} e AUC di idrossibupropione sono circa 3 e 14 volte più elevati, rispettivamente, dei valori di C_{max} e AUC di bupropione. La C_{max} di treidrobupropione è comparabile con la C_{max} di bupropione, mentre la AUC di treidrobupropione è circa 5 volte più elevata di quella di bupropione. I livelli plasmatici al picco di idrossibupropione e treidrobupropione sono raggiunti dopo circa 6 ore dalla somministrazione di una dose singola di bupropione. I livelli plasmatici di eritroidrobupropione (un isomero di treidrobupropione, che è anche attivo) non sono quantificabili dopo una singola somministrazione di bupropione.

In seguito a somministrazione cronica di bupropione 150 mg due volte al giorno, la C_{max} di bupropione è simile ai valori riportati dopo dose singola. Per idrossibupropione e treidrobupropione, i valori di C_{max} allo stato stazionario sono più elevati (circa 4 e 7 volte rispettivamente) che dopo una dose singola. I livelli plasmatici di eritroidrobupropione sono comparabili ai livelli plasmatici, allo stato stazionario, di bupropione. Lo stato stazionario di bupropione e dei suoi metaboliti è raggiunto entro 5-8 giorni. La biodisponibilità assoluta di bupropione non è nota; i dati di escrezione nelle urine, tuttavia, mostrano che almeno l'87% della dose di bupropione è assorbita. L'assorbimento di bupropione non è significativamente modificato dalla contemporanea assunzione di cibo.

Distribuzione

Bupropione viene ampiamente distribuito con un volume di distribuzione apparente di circa 2000 litri. Bupropione, idrossibupropione e treidrobupropione sono legati moderatamente alle proteine plasmatiche (84%, 77% e 42%, rispettivamente).

Bupropione e i suoi metaboliti attivi vengono escreti nel latte umano. Studi nell'animale hanno dimostrato che bupropione e i suoi metaboliti attivi oltrepassano la barriera ematoencefalica e la placenta.

Metabolismo

Bupropione è estensivamente metabolizzato nell'uomo. Sono stati identificati nel plasma tre metaboliti farmacologicamente attivi: idrossibupropione ed isomeri amino-alcooli, treidrobupropione ed eritroidrobupropione. Essi possono avere importanza clinica dal momento che le loro concentrazioni plasmatiche sono pari o più elevate di quelle di bupropione. I metaboliti attivi sono ulteriormente metabolizzati a metaboliti inattivi (alcuni dei quali non sono stati pienamente caratterizzati ma possono includere coniugati) ed escreti nelle urine.

Studi *in vitro* indicano che bupropione è metabolizzato nel suo maggior metabolita attivo idrossibupropione, principalmente da CYP2B6, mentre CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 sono meno coinvolti. Al contrario, la formazione di treidrobupropione coinvolge la riduzione carbonilica ma non coinvolge gli isoenzimi del citocromo P450 (vedi 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Il potenziale di inibizione di treidrobupropione e di eritroidrobupropione verso il citocromo P450 non è stato studiato.

Bupropione ed idrossibupropione sono entrambi inibitori dell'isoenzima CYP2D6 con valori di K_i di 21 e 13,3 μM , rispettivamente (vedi 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

A seguito della somministrazione orale di una dose singola da 150 mg di bupropione, non si è osservata differenza, fra fumatori e non fumatori, nella C_{max} , emi-vita, T_{max} , AUC, o nella clearance di bupropione o dei suoi maggiori metaboliti.

Bupropione ha dimostrato di indurre il proprio metabolismo in animali a seguito di somministrazione sub-cronica. Nell'uomo, non esiste evidenza dell'induzione enzimatica di bupropione o idrossibupropione in volontari o pazienti trattati con dosi raccomandate di bupropione cloridrato per 10-45 giorni.

Escrezione

A seguito della somministrazione orale di 200 mg di ^{14}C -bupropione nell'uomo, l'87% ed il 10% della dose radioattiva è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci. La frazione della dose di bupropione escreta immodificata era solo lo 0,5%, il che è coerente con l'esteso metabolismo di bupropione. Meno del 10% di questa dose marcata con ^{14}C era presente nelle urine come metaboliti attivi.

La clearance apparente media a seguito di somministrazione orale di bupropione cloridrato è circa di 200 L/h e l'emivita media di eliminazione di bupropione è di circa 20 ore.

L'emivita di eliminazione di idrossibupropione è di circa 20 ore. Le emivite di eliminazione di treidrobupropione e di eritroidrobupropione sono più lunghe (37 e 33 ore rispettivamente).

Gruppi speciali di pazienti

Pazienti con insufficienza renale

L'effetto della patologia renale sulla farmacocinetica del bupropione non è stata studiata. L'eliminazione dei metaboliti maggiori del bupropione può essere modificata da una funzionalità renale ridotta. (vedi 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Pazienti con insufficienza epatica

La farmacocinetica di bupropione e dei suoi metaboliti attivi non è differente, in maniera statisticamente significativa, in pazienti affetti da cirrosi di grado lieve-moderato, rispetto a quanto osservato nei volontari sani, sebbene in tali pazienti si sia osservata una maggiore variabilità (vedi 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

In pazienti con grave cirrosi epatica la C_{max} e la AUC di bupropione erano aumentate in maniera sostanziale (differenze medie rispettivamente di circa il 70% e 3 volte superiori) e più variabili se confrontate con i valori riscontrati nei volontari sani; anche l'emivita media di eliminazione era prolungata (di circa il 40%). Per l'idrossibupropione, la C_{max} media era inferiore (di circa il 70%), la AUC media tendeva ad essere aumentata (di circa il 30%), la T_{max} mediana era ritardata (di circa 20 ore) e le emivite medie di eliminazione erano prolungate (di circa 4 volte), rispetto ai volontari sani. Per il treidrobupropione e l'eritroidrobupropione, la C_{max} media tendeva ad essere inferiore (di circa il 30%), la AUC media tendeva ad essere più elevata (di circa il 50%), la T_{max} mediana era ritardata (di circa 20 ore), e l'emivita media di eliminazione era prolungata (di circa 2 volte) rispetto ai volontari sani (vedi 4.3 Controindicazioni).

Pazienti anziani

Gli studi di farmacocinetica in pazienti anziani hanno dato luogo a risultati variabili. Uno studio per dose singola ha dimostrato che la farmacocinetica di bupropione e dei suoi metaboliti nell'anziano non differisce da quella in pazienti più giovani.

Un altro studio di farmacocinetica, condotto per dose singola e ripetuta, ha suggerito che nell'anziano si possa verificare in grado maggiore un accumulo di bupropione e dei suoi metaboliti.

L'esperienza clinica non ha identificato differenze nella tollerabilità fra pazienti anziani e giovani, ma non può essere esclusa una maggiore sensibilità al farmaco nei pazienti più anziani (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi nell'animale, dosi di bupropione di parecchie volte superiori a quelle terapeutiche nell'uomo hanno causato, tra gli altri, i seguenti sintomi dose-dipendenti: atassia e convulsioni nei ratti, debolezza generale, tremori ed emesi nei cani e aumento della letalità in entrambe le specie. Poiché esiste una induzione enzimatica nell'animale ma non nell'uomo, le esposizioni sistemiche negli animali erano simili alle esposizioni sistemiche rilevate nell'uomo alla massima dose raccomandata.

Sono state osservate modificazioni a livello epatico negli studi animali, ma queste riflettono l'azione di induttore enzimatico epatico del farmaco. Alle dosi raccomandate nell'uomo, il bupropione non induce il proprio metabolismo. Questo suggerisce che gli effetti epatici osservati negli studi in animali da laboratorio hanno solo un'importanza limitata nella valutazione e nella determinazione del rischio associato all'uso di bupropione.

I dati di genotossicità indicano che il bupropione è un debole mutageno batterico, ma non un mutageno per le cellule di mammifero e pertanto non rappresenta elemento di preoccupazione come agente genotossico umano. Studi nel topo e nel ratto confermano l'assenza di cancerogenesi in queste specie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Cisteina cloridrato monoidrato
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa
Macrogol 400
Titanio biossido (E171)
Cera carnauba (come lucidante)

Inchiostro per la stampa
Ossido di ferro nero (E172)
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Scatole di cartone contenenti blister Alluminio/Alluminio formati a freddo (PA-Alu-PVC/Alu).
Confezioni da 30, 40, 50, 60 o 100 compresse. Ciascun blister contiene 10 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO