

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexo da Decisão da Comissão com base no artigo 31, relativa a arbitragem dos medicamentos contendo bupropiona.

Os textos, válidos a altura, não foram revistos ou actualizados pela EMEA e por isso não representam necessariamente os textos actuais.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Nome de fantasia> 150 mg comprimidos de libertação prolongada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 150 mg de cloridrato de bupropiona.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimido branco, revestido por película, biconvexo, redondo, impresso GX CH7 numa face e liso na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Nome de fantasia> está indicado como auxiliar da cessação tabágica, em combinação com apoio motivacional, em indivíduos dependentes de nicotina.

4.2 Posologia e modo de administração

<Nome de fantasia> deverá ser utilizado segundo as normas orientadoras para cessação tabágica.

O médico deverá avaliar a motivação do doente para deixar de fumar. As terapêuticas de cessação tabágica têm maior probabilidade de sucesso em doentes que estejam motivados para deixar de fumar e que recebam apoio motivacional.

<Nome de fantasia> comprimidos devem ser deglutidos inteiros e não deverão ser esmagados ou mastigados.

O tratamento deverá manter-se durante 7 – 9 semanas.

Embora não se prevejam reacções com a descontinuação de <Nome de fantasia>, poderá considerar-se um período de desmame.

Se não se verificar efeito até às sete semanas, o tratamento deverá ser interrompido.

Utilização em adultos

Recomenda-se iniciar o tratamento enquanto o doente ainda fuma, estabelecendo uma data para interrupção nas duas primeiras semanas de tratamento com <Nome de fantasia>, de preferência na segunda semana.

A dose inicial é de 150mg por dia, durante seis dias, aumentando no sétimo dia para 150mg duas vezes por dia.

Deverá ser observado um intervalo mínimo de 8 horas entre administrações subsequentes.

A dose única máxima não deve exceder 150 mg e a dose total máxima diária não deve exceder 300 mg.

A insónia é um efeito adverso muito frequente que pode ser reduzido evitando a administração de <Nome de fantasia> ao deitar (assegurando um intervalo mínimo de 8 horas entre administrações subsequentes).

Utilização em crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização em indivíduos com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia de <Nome de fantasia> não foram estabelecidas neste grupo etário.

Utilização em idosos

<Nome de fantasia> deve ser utilizado com precaução no idoso. Não será de excluir maior sensibilidade em alguns indivíduos idosos. A dose recomendada no idoso é de 150 mg uma vez por dia.

Utilização em doentes com insuficiência hepática

<Nome de fantasia> deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência hepática. Devido à maior variabilidade farmacocinética nos doentes com a função hepática ligeira a moderadamente diminuída, a dose recomendada é de 150 mg uma vez por dia.

Utilização em doentes com insuficiência renal

<Nome de fantasia> deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência renal. A dose recomendada nestes doentes é de 150 mg uma vez por dia.

4.3 Contra-indicações

<Nome de fantasia> está contra-indicado em doentes com:

Hipersensibilidade à bupropiona ou a qualquer dos excipientes.

Doença convulsiva actual ou antecedentes pessoais de convulsões de qualquer etiologia.

Tumor do Sistema Nervoso Central (SNC).

Em doentes que, em qualquer altura durante o tratamento com <Nome de fantasia>, interrompam abruptamente o consumo de álcool ou de qualquer medicamento que se saiba associado ao risco de convulsões quando suspenso (em particular benzodiazepinas ou relacionados).

Diagnóstico prévio ou actual de bulimia ou anorexia nervosa.

Cirrose hepática grave.

A utilização concomitante de <Nome de fantasia> e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) está contra-indicada. Deverão decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção da terapêutica com IMAOs irreversíveis e o início do tratamento com <Nome de fantasia>. Um período de 24 horas é suficiente para os IMAOs reversíveis.

<Nome de fantasia> está contra-indicado em doentes com história de doença bipolar devido ao facto de poder precipitar um episódio maníaco durante a fase depressiva da doença.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Convulsões

A dose recomendada de <Nome de fantasia> não deve ser excedida, uma vez que a bupropiona está associada a risco de convulsões, dose-dependente. Com doses até à dose diária máxima recomendada (300 mg de <nome de fantasia> por dia), a incidência de convulsões é de, aproximadamente, 0,1 % (1/1000).

Existe um aumento do risco de ocorrência de convulsões com a utilização de <nome de fantasia> na presença de factores de risco predisponentes que reduzam o limiar de convulsão. <nome de fantasia> não deve ser utilizado em doentes com factores de risco predisponentes, excepto perante justificação clínica imperativa, segundo a qual o potencial benefício clínico da cessação tabágica excede o potencial risco aumentado de convulsões. Nestes doentes, deverá considerar-se a dose máxima de 150 mg diários durante todo o tratamento.

Todos os doentes deverão ser avaliados relativamente aos factores de risco predisponentes, incluindo:

- administração concomitante de outros medicamentos que se sabe reduzirem o limiar de convulsão (ex. antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteróides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedativos). Para os doentes a quem foi prescrito estes medicamentos enquanto já em tratamento com <Nome de fantasia>, deve considerar-se 150 mg como a dose diária máxima para continuação do tratamento
- abuso de álcool
- história de traumatismo craniano
- diabetes tratada com hipoglicemiantes ou insulina

- utilização de estimulantes ou anorécticos.

<Nome de fantasia> deve ser interrompido e não deve ser reintroduzido em doentes que tenham sofrido uma convulsão durante o tratamento.

Interacções (ver 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção)

Os níveis plasmáticos da bupropiona ou dos seus metabolitos poderão ser alterados por interacções farmacocinéticas, podendo aumentar o potencial para efeitos indesejáveis (por ex.: boca seca, insónia, convulsões). Assim, recomenda-se precaução quando a bupropiona é administrada em concomitância com medicamentos que possam induzir ou inibir o metabolismo da bupropiona.

A bupropiona inibe a metabolização pelo citocromo P₄₅₀ 2D6. Recomenda-se precaução na administração concomitante de medicamentos metabolizados por este enzima.

Neuropsiquiatria

<Nome de fantasia> é um inibidor da recaptção da noradrenalina/dopamina de acção central e, como tal, a sua farmacologia assemelha-se à de alguns antidepressivos.

Foram notificadas reacções neuropsiquiátricas (ver 4.8 Efeitos indesejáveis). Em particular, foi notificada sintomatologia psicótica e maníaca principalmente em doentes com antecedentes conhecidos de doença psiquiátrica.

O humor depressivo pode ser um sintoma da abstinência da nicotina. Foi notificada depressão, incluindo raramente ideação suicida, em doentes em tentativa de cessação tabágica. Estes sintomas foram também notificados durante o tratamento com <Nome de fantasia>, ocorrendo geralmente no início do tratamento. Os médicos deverão ter conhecimento da possível emergência de sintomatologia depressiva significativa em doentes em tentativa de cessação tabágica, devendo alertar os doentes para estas situações.

Dados de experimentação no animal sugerem um potencial para o uso abusivo (dependência) do fármaco. Contudo, estudos sobre a tendência para o abuso no homem e a vasta experiência clínica demonstram que a bupropiona tem um baixo potencial para induzir o seu uso abusivo.

Hipersensibilidade

O tratamento com <Nome de fantasia> deverá ser interrompido caso os doentes apresentem reacções de hipersensibilidade durante o tratamento. Os médicos deverão ter conhecimento de que os sintomas podem progredir ou recorrer após interrupção do tratamento com <Nome de fantasia> pelo que devem garantir que o tratamento sintomático é administrado durante um período de tempo adequado (pelo menos uma semana). Os sintomas típicos poderão incluir erupção cutânea, prurido, urticária ou dor torácica bem como reacções mais graves como edema angioneurótico, dispneia/brôncoespasmo, choque anafiláctico, eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson. Foram também notificadas artralgia, mialgia e febre em associação ao exantema e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro (ver 4.8 Efeitos indesejáveis). Na maioria dos doentes, os sintomas melhoraram e resolveram-se com o tempo após interrupção da bupropiona e início de tratamento com um anti-histamínico ou corticosteróide.

Hipertensão

Na prática clínica, foi notificada hipertensão, que nalguns casos pode ser grave (ver 4.8 Efeitos indesejáveis) e requerer tratamento imediato, em doentes em tratamento com bupropiona, em monoterapia ou associada a terapêutica de substituição de nicotina. Esta ocorrência foi observada em doentes com e sem antecedentes de hipertensão.

Deverá medir-se o valor basal da pressão arterial no início do tratamento com subsequente monitorização, especialmente em doentes com antecedentes de hipertensão. Deverá ser considerada a descontinuação de <Nome de fantasia> se for observado um aumento clinicamente significativo da pressão arterial.

Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que se poderá obter uma taxa de cessação tabágica superior quando <Nome de fantasia> é administrado em associação a Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN). No entanto, foi detectada uma maior taxa de hipertensão resultante do tratamento, no grupo sob terapêutica de associação. Caso seja utilizada a terapêutica de associação com STN,

recomenda-se precaução e monitorização semanal da pressão arterial. Antes de se iniciar a terapêutica de associação com STN deverá consultar-se o respectivo Resumo das Características do Medicamento.

Grupos especiais de doentes

Idosos: a experiência clínica com bupropiona não identificou quaisquer diferenças de tolerabilidade entre os doentes idosos e outros adultos. Contudo, não se deve excluir a sensibilidade aumentada em alguns idosos. É provável ocorrer diminuição da função renal nos idosos, pelo que se recomenda 150 mg por dia nestes doentes.

Insuficiência hepática: a bupropiona é extensamente metabolizada no fígado em metabolitos activos, que são posteriormente metabolizados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na farmacocinética da bupropiona em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada, comparativamente a voluntários saudáveis, no entanto, os níveis plasmáticos da bupropiona mostraram uma elevada variabilidade interindividual. Por conseguinte, recomenda-se precaução na utilização de <Nome de fantasia> em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, sendo a dose recomendada nestes doentes de 150 mg uma vez por dia.

Todos os doentes com insuficiência hepática devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis (por ex.: insónia, boca seca) que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos.

Insuficiência renal: não foram estudados doentes com diminuição da função renal. A bupropiona é principalmente excretada pela urina, tal como os seus metabolitos. Por conseguinte, a dose recomendada em doentes com diminuição da função renal é de 150 mg uma vez por dia, uma vez que a bupropiona e seus metabolitos se poderão acumular nestes doentes em maior extensão que o normal. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Em doentes tratados com medicamentos que se sabe reduzirem o limiar de convulsão, <NOME DE FANTASIA> deve ser utilizado apenas perante justificação clínica imperativa, segundo a qual o potencial benefício clínico da cessação tabágica excede o potencial risco aumentado de convulsão (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Efeito da bupropiona noutros medicamentos:

Embora não seja metabolizada pelo isoenzima CYP2D6, a bupropiona e o seu principal metabolito, hidroxibupropiona, inibem a via do CYP2D6. A administração concomitante de cloridrato de bupropiona e desipramina a voluntários saudáveis, que se sabe serem extensos metabolizadores do isoenzima CYP2D6, resultou num grande aumento (2 a 5 vezes) da C_{max} e AUC da desipramina. A inibição do CYP2D6 manteve-se, pelo menos, durante 7 dias após a última administração de cloridrato de bupropiona.

Apesar de não estar formalmente estudada, a terapêutica concomitante com medicamentos de baixo índice terapêutico predominantemente metabolizados pelo CYP2D6, deve ser iniciada pela dose terapêutica mais baixa do medicamento concomitante.

Tais medicamentos incluem certos antidepressivos (por ex.: desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (por ex.: risperidona, tioridazida), bloqueantes beta (por ex.: metoprolol) e anti-arrítmicos Tipo 1C (por ex.: propafenona, flecainida). Se <Nome de fantasia> for adicionado a um esquema terapêutico que já incluía algum destes medicamentos, deve considerar-se a hipótese de redução da dose do medicamento inicial. Nestes casos o benefício esperado do tratamento com <Nome de fantasia> deverá ser cuidadosamente ponderado relativamente aos potenciais riscos.

Efeito de outros medicamentos na bupropiona

Resultados de estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada no seu principal metabolito, hidroxibupropiona, principalmente pelo citocromo P450 CYP2B6 (ver 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Deve tomar-se precaução quando <Nome de fantasia> é administrado

concomitantemente com medicamentos que possam afectar o isoenzima CYP2B6 (por ex.: orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida).

Uma vez que a bupropiona é extensamente metabolizada, deve ter-se especial cuidado quando a bupropiona é administrada concomitantemente com indutores do metabolismo (por ex.: carbamazepina, fenitoína) ou inibidores do metabolismo (por ex.: valproato), dado que podem afectar a sua eficácia clínica e segurança.

A nicotina administrada por sistemas transdérmicos não afecta a farmacocinética da bupropiona e seus metabolitos.

Outras interacções:

O tabagismo está associado a um aumento da actividade do CYP1A2. Após cessação tabágica, pode ocorrer diminuição da *clearance* de medicamentos metabolizados por esta enzima, com um possível aumento subsequente dos níveis plasmáticos destes medicamentos. Isto pode ser particularmente importante no caso de medicamentos com janela terapêutica estreita, metabolizados principalmente pelo CYP1A2 (por ex.: teofilina, tacrina e clozapina). Desconhecem-se as consequências clínicas da cessação tabágica noutros medicamentos parcialmente metabolizados pelo CYP1A2 (por ex.: imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina). Informação limitada sugere, também, que o tabagismo poderá induzir o metabolismo da flecainida ou pentazocina.

Recomenda-se precaução na administração de <Nome de fantasia> a doentes em tratamento concomitante com levodopa, ou amantadina. Dados clínicos limitados sugerem uma maior incidência de efeitos indesejáveis (por ex.: náuseas, vômitos e efeitos do foro neuropsiquiátrico, ver 4.8 Efeitos Indesejáveis) nos doentes em tratamento com bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina.

Apesar de os dados clínicos não indicarem uma interacção farmacocinética entre a bupropiona e o álcool, foram notificados raramente efeitos adversos neuropsiquiátricos ou tolerância reduzida ao álcool, em doentes que consumiram álcool durante o tratamento com <Nome de fantasia>.

O consumo de álcool durante o tratamento com <Nome de fantasia> deve ser minimizado ou evitado. Dado que os inibidores da monoaminoxidase A e B também estimulam as vias catecolaminérgicas por mecanismos diferentes da bupropiona, está contra-indicada a administração concomitante de <Nome de fantasia> com inibidores da monoaminoxidase (IMAO's) (ver 4.3 Contra-indicações), uma vez que há um risco aumentado de reacções adversas resultante da sua administração concomitante. Deverão decorrer, pelo menos 14 dias entre a descontinuação de IMAO's irreversíveis e o início do tratamento com <Nome de fantasia>. Para os IMAO's reversíveis é suficiente um período de 24 horas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não foi estabelecida a segurança da utilização de <Nome de fantasia> na gravidez humana.

A avaliação de estudos experimentais no animal não demonstra efeitos nocivos directos ou indirectos no desenvolvimento embrionário ou fetal, no curso da gestação e no desenvolvimento peri- e pós-natal.

No entanto, os níveis de exposição no animal foram idênticos aos níveis de exposição sistémicos obtidos no homem, na dose máxima recomendada. Desconhece-se o risco potencial no homem.

A mulher grávida deverá ser encorajada a deixar de fumar sem recurso a terapêutica medicamentosa. <NOME DE FANTASIA> não deve ser utilizado durante a gravidez.

Como a bupropiona e os seus metabolitos são excretados no leite materno, deverá aconselhar-se a mulher a não amamentar enquanto a tomar <Nome de fantasia>.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como outros fármacos com acção sobre o sistema nervoso central, a bupropiona poderá afectar a capacidade de realizar tarefas que requeiram discernimento ou destreza motora e cognitiva. Foram notificados casos de tonturas e sensação de cabeça leve associados à administração de <Nome de fantasia>. Recomenda-se, portanto, precaução antes de conduzir ou utilizar máquinas até que o doente se assegure que <Nome de fantasia> não influencia o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Descrevem-se seguidamente os efeitos indesejáveis observados na experiência clínica, classificados por incidência órgãos e sistemas. É importante notar que a cessação tabágica está geralmente associada aos sintomas de privação da nicotina (por ex.: agitação, insónia, tremor, suores), alguns dos quais são também reconhecidos como efeitos adversos associados a <Nome de fantasia>.

Os efeitos indesejáveis estão classificados pela frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1000, <1/100) e raros (>1/10 000, <1/1000).

Cardiovascular	Pouco frequentes	Taquicardia, aumento da pressão arterial (algumas vezes grave), rubor
	Raros	Vasodilatação, hipotensão ortostática, síncope
SNC	Muito frequente	Insónia (ver 4.2 Posologia e modo de administração)
	Frequentes	Tremor, distúrbios da concentração, cefaleias, tonturas, depressão (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), agitação, ansiedade
	Pouco frequentes	Confusão
	Raros	Convulsões (ver abaixo), irritabilidade, hostilidade, alucinações, despersonalização, distonia, ataxia, parkinsonismo, contracções, descoordenação.
Endócrino e metabólico	Pouco frequentes	Anorexia
	Raros	Alterações da glicemia
Gaстрintestinal	Frequentes	Boca seca, distúrbios gástricos incluindo náuseas e vômitos, dor abdominal, obstipação.
Organismo (geral)	Frequentes	Febre
	Pouco frequentes	Dor torácica, astenia
Hepatobiliar	Raros	Elevação das enzimas hepáticas, icterícia, hepatite
Pele/hipersensibilidade	Frequentes	Exantema, prurido, suores. Reacções de hipersensibilidade, tais como urticária
	Raros	Reacções de hipersensibilidade mais graves, incluindo edema angioneurótico, dispneia/broncospamo e choque anafilático. Foram também notificados artralgia, mialgia e febre em associação ao exantema e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro. Foram também notificados eritema multiforme e síndrome de Stevens Johnson Exacerbação da psoríase
Sensorial	Frequentes	Alterações do paladar
	Pouco frequentes	Zumbidos e distúrbios visuais.

A incidência de convulsões é, aproximadamente, de 0,1 % (1/1000). As convulsões mais comuns são do tipo de crises generalizadas tónico-clónicas, podendo originar, em alguns casos, confusão pós-ictal ou perda de memória (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de ingestão aguda de doses superiores a 10 vezes a dose terapêutica máxima. Para além dos eventos descritos como Efeitos Indesejáveis, a sobredosagem manifestou-se por sintomas como sonolência e perda de consciência.

Apesar de a maioria dos doentes recuperar sem sequelas, foram notificados, raramente, casos de morte associados à sobredosagem com a bupropiona, em doentes que ingeriram quantidades elevadas do fármaco.

Tratamento: em situação de sobredosagem recomenda-se internamento hospitalar.

Deverão ser assegurados uma via respiratória adequada, oxigenação e ventilação. A lavagem gástrica poderá estar indicada se efectuada imediatamente após a ingestão. A administração de carvão activado está também recomendada. Não se conhece um antídoto específico para a bupropiona.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Medicamentos utilizados na dependência de nicotina.

Código ATC: N07B A02.

A bupropiona é um inibidor selectivo da recaptção neuronal das catecolaminas (noradrenalina e dopamina), com efeito mínimo na recaptção das indolaminas (serotonina) e sem efeito de inibição da monoaminoxidase. Desconhece-se o mecanismo pelo qual a bupropiona aumenta a capacidade dos indivíduos de se absterem de fumar. No entanto, presume-se que esta acção seja mediada por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de 150 mg de cloridrato de bupropiona, sob a forma de comprimido de libertação prolongada, a voluntários saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de aproximadamente 100 nanogramas por ml, após cerca de 2,5 a 3 horas. Os valores da AUC e da $C_{máx}$ obtidos para a bupropiona e seus metabolitos activos, hidroxibupropiona e treohidrobupropiona, aumentaram proporcionalmente à dose no intervalo de 50-200 mg, após administração de uma dose única e no intervalo de 300 – 450 mg por dia, após administração crónica. Os valores da $C_{máx}$ e AUC observados para a hidroxibupropiona são, respectivamente, cerca de 3 e 14 vezes superiores aos obtidos para a bupropiona. A $C_{máx}$ da treohidrobupropiona é comparável à da bupropiona, enquanto que a AUC da treohidrobupropiona é aproximadamente 5 vezes superior à da bupropiona. As concentrações plasmáticas máximas da hidroxibupropiona e treohidrobupropiona são atingidas cerca de 6 horas após administração de uma dose única de bupropiona. Os níveis plasmáticos de eritrohidrobupropiona (isómero da treohidrobupropiona, também activo) não são quantificáveis após administração de uma dose única de bupropiona.

Após administração crónica de 150 mg de bupropiona, duas vezes por dia, a $C_{máx}$ da bupropiona é semelhante aos valores referidos após administração de doses únicas. Para a hidroxibupropiona e treohidrobupropiona, os valores da $C_{máx}$ observados no estado de equilíbrio são superiores (cerca de 4 e 7 vezes, respectivamente) aos obtidos após administração de uma dose única. Os níveis plasmáticos da eritrohidrobupropiona são comparáveis aos da bupropiona no estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio da bupropiona e dos seus metabolitos é atingido em 5-8 dias. Não se conhece a biodisponibilidade absoluta da bupropiona, no entanto, os dados da excreção urinária mostram que, pelo menos 87 % da dose de bupropiona é absorvida. A absorção da bupropiona não é significativamente influenciada pela administração conjunta de alimentos.

Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com um volume de distribuição aparente de aproximadamente 2000 l.

A bupropiona, a hidroxibupropiona e a treohidrobupropiona ligam-se moderadamente às proteínas plasmáticas (84 %, 77 % e 42 %, respectivamente).

A bupropiona e os seus metabolitos activos são excretados no leite materno humano. Estudos efectuados no animal mostram que a bupropiona e os seus metabolitos activos atravessam a barreira hemato-encefálica e a placenta.

Metabolismo

No homem, a bupropiona é extensamente metabolizada. Foram identificados no plasma três metabolitos farmacologicamente activos: hidroxibupropiona e os isómeros amino-álcool, treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona. Este facto poderá ter importância clínica, uma vez que

as suas concentrações plasmáticas são tão ou mais elevadas que a da bupropiona. Os metabolitos activos são posteriormente metabolizados em metabolitos inactivos (alguns não completamente caracterizados, mas poderão incluir conjugados) e excretados na urina.

Estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada no seu principal metabolito activo, hidroxibupropiona, essencialmente pelo isoenzima CYP2B6, enquanto que os isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 estão menos envolvidos. Contrariamente, a formação da treohidrobupropiona envolve a redução do grupo carbonilo, mas sem envolvimento dos isoenzimas do citocromo P₄₅₀ (ver 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Não foi ainda estudado o potencial de inibição da treohidrobupropiona e da eritrohidrobupropiona relativamente ao citocromo P₄₅₀.

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores do isoenzima CYP2D6, apresentando valores de K_i de 21 e 13,3 mcgM, respectivamente (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Após administração oral de uma dose única de 150 mg de bupropiona, não foi observada diferença nos valores da C_{máx}, tempo de semi-vida, T_{máx}, AUC ou *clearance* da bupropiona, nem dos seus principais metabolitos, entre indivíduos fumadores e não fumadores.

A bupropiona mostrou induzir o seu próprio metabolismo após administração sub-crónica no animal. No homem, não há evidência de indução enzimática da bupropiona ou da hidroxibupropiona em voluntários ou em indivíduos em tratamento com as doses recomendadas de cloridrato de bupropiona, durante 10 a 45 dias.

Eliminação

Após administração oral de 200 mg de ¹⁴C-bupropiona no homem, foram recuperadas 87 % e 10 % da dose radioactiva na urina e fezes, respectivamente. A fracção da dose de bupropiona excretada na forma inalterada foi de apenas 0,5 %, um dado consistente com a extensiva metabolização da bupropiona. Menos de 10 % da dose de ¹⁴C administrada foi detectada na urina, na forma de metabolitos activos.

Após administração oral de cloridrato de bupropiona, a *clearance* média aparente é de aproximadamente 200 l/h e o tempo de semi-vida de eliminação médio é de, aproximadamente, 20 horas.

O tempo de semi-vida de eliminação da hidroxibupropiona é de, aproximadamente, 20 horas. Os tempos de semi-vida de eliminação da treohidrobupropiona e da eritrohidrobupropiona são superiores (37 e 33 horas, respectivamente).

Grupos especiais de doentes:

Doentes com insuficiência renal

Não foi estudado o efeito da doença renal na farmacocinética da bupropiona. A eliminação dos principais metabolitos da bupropiona poderá ser afectada pela diminuição da função renal (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Doentes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabolitos activos não apresentou diferenças estatisticamente significativas nos doentes com cirrose ligeira a moderada quando comparada a voluntários saudáveis, apesar de se ter observado uma maior variabilidade interindividual nestes doentes (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização). Nos indivíduos com cirrose hepática grave, a C_{máx} e AUC da bupropiona estavam substancialmente aumentadas (diferença média de cerca de 70 % e de 3 vezes, respectivamente) e variaram mais comparativamente aos valores obtidos em voluntários saudáveis: o tempo de semivida médio foi também superior (em aproximadamente 40 %).

Para a hidroxibupropiona, a $C_{m\acute{a}x}$ média foi inferior (em aproximadamente 70 %), a AUC média tendeu a ser superior (em aproximadamente 30 %), o $T_{m\acute{a}x}$ médio foi prolongado (em aproximadamente 20 h) e o tempo de semi-vida médio foi superior (em aproximadamente 4 vezes), comparativamente a voluntários saudáveis. Para a treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona, a $C_{m\acute{a}x}$ média tendeu a ser inferior (em aproximadamente 30 %), a AUC média tendeu a ser superior (em aproximadamente 50 %), o $T_{m\acute{a}x}$ médio foi prolongado (em aproximadamente 20 h) e o tempo de semi-vida médio foi superior (em aproximadamente 2 vezes), comparativamente a voluntários saudáveis (ver 4.3 Contra-indicações).

Doentes idosos

Os estudos de farmacocinética no idoso mostraram resultados variáveis. Um estudo de dose única mostrou que a farmacocinética da bupropiona e dos seus metabolitos nos idosos não difere da dos adultos jovens. Outro estudo farmacocinético de dose única e múltipla sugeriu que, nos idosos, poderá ocorrer acumulação da bupropiona e dos seus metabolitos em maior grau. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade da bupropiona entre indivíduos idosos e jovens, no entanto, não será de excluir sensibilidade aumentada nos idosos (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos no animal, a bupropiona, em doses várias vezes superiores à dose terapêutica no homem, causou, entre outros, os seguintes sintomas relacionados com a dose: ataxia e convulsões no rato, fraqueza geral, tremores e emese no cão e aumento da mortalidade em ambas as espécies. Como existe indução enzimática no animal mas não no homem, as exposições sistêmicas no animal foram semelhantes às exposições sistêmicas observadas no homem, para a dose máxima recomendada.

Foram observadas alterações hepáticas em estudos no animal, contudo, estas alterações reflectem a acção de um indutor dos enzimas hepáticos. No homem, a bupropiona, nas doses recomendadas, não induz o seu próprio metabolismo, o que sugere que os resultados dos estudos hepáticos no animal são de importância limitada na avaliação e determinação do risco da bupropiona.

Os resultados dos estudos de genotoxicidade indicam que a bupropiona é um fraco mutagénico bacteriano, mas não apresenta mutagenicidade em células de mamíferos, não se esperando, por isso, risco genotóxico no homem. Estudos no rato e no ratinho confirmam a ausência de carcinogenicidade nestas espécies.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo: Celulose microcristalina, hipromelose, cloridrato de cisteína monohidratado, estearato de magnésio.

Revestimento: Hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), cera de carnaúba (polimento).

Tinta de impressão: Óxido de ferro preto (E172), hipromelose.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C. Guardar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartonagem contendo blister de poliamida-alumínio-PVC/alumínio. Cada blister contém 10 comprimidos.

Embalagens de 30, 40, 50, 60 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A completar de acordo com a informação local

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

A completar de acordo com a informação local

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

A completar de acordo com a informação local

10. DATA DA APROVAÇÃO DO TEXTO: