

**FICHA TÉCNICA
DE
ZYNTABAC® 150 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYNTABAC 150 mg Comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene bupropión en forma de 150 mg de hidrocloreuro de bupropión.
Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.
Comprimido blanco, recubierto, biconvexo, redondo, estando impresa una cara con GX CH7 y lisa la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

ZYNTABAC Comprimidos, conjuntamente con un apoyo motivacional, está indicado para ayudar a dejar de fumar en pacientes con dependencia a la nicotina.

Posología y forma de administración

Los comprimidos de ZYNTABAC deberán ingerirse enteros y no triturarse o masticarse.

Los pacientes deberán ser tratados durante 7 - 9 semanas.

Aunque no se prevé la aparición de reacciones debidas a la suspensión del tratamiento con ZYNTABAC, podría considerarse realizar una suspensión gradual.

El tratamiento deberá ser interrumpido, si no se observa efecto alguno a las siete semanas.

Uso en adultos

Se recomienda comenzar el tratamiento mientras el paciente todavía fuma y fijar una “fecha para dejar de fumar” dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con ZYNTABAC, preferiblemente en la segunda semana.

La dosis inicial es de 150 mg al día durante seis días, aumentando a 150 mg dos veces al día, el séptimo día.

Deberían transcurrir al menos 8 horas entre dosis sucesivas.

La dosis única máxima no debe exceder de 150 mg y la dosis diaria total máxima no debe exceder de 300 mg.

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años de edad, ya que no se ha evaluado la seguridad y eficacia de ZYNTABAC Comprimidos en estos pacientes.

Uso en ancianos

ZYNTABAC deberá administrarse con precaución a pacientes ancianos. No puede descartarse que algunas personas ancianas sean más sensibles. La dosis recomendada en ancianos es 150 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

ZYNTABAC deberá administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que aumenta la variabilidad farmacocinética en pacientes con insuficiencia leve a moderada, la dosis recomendada en esta población es 150 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

ZYNTABAC deberá administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. La dosis recomendada en estos pacientes es 150 mg una vez al día.

4.3. Contraindicaciones

La administración de ZYNTABAC está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad a bupropión o a cualquiera de los excipientes.
- Trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de convulsiones
- Tumor en el sistema nervioso central
- Proceso de deshabitación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas
- Diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa
- Cirrosis hepática
- Uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAO irreversibles y el inicio del tratamiento con ZYNTABAC. En cuanto a IMAO reversibles, el periodo depende de la semivida de eliminación plasmática del producto específico.
- Antecedentes de trastorno bipolar

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

No deberá excederse la dosis recomendada de ZYNTABAC, ya que la administración de bupropión está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. A dosis de hasta la dosis diaria máxima recomendada (300 mg de ZYNTABAC al día), la incidencia de convulsiones es aproximadamente de un 0,1% (1/1.000).

Existe un riesgo aumentado de aparición de convulsiones en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. ZYNTABAC no debe usarse en estos

pacientes a menos que exista una causa clínica justificada por la que el beneficio potencial de dejar de fumar supere el incremento del riesgo potencial de convulsiones. En estos casos, se deberá considerar una dosis máxima diaria de 150 mg durante toda la duración del tratamiento.

Debe evaluarse en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones, entre los que cabe citar:

- Administración concomitante de otros medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones (p.ej. antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante (etilendiaminas, etanolaminas)
 - Uso abusivo de alcohol
 - Historia de traumatismo craneal
 - Diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina
 - Uso de estimulantes o productos anorexígenos
- Deberá interrumpirse y no reiniciarse la administración de ZYNTABAC, en pacientes que tengan convulsiones durante el tratamiento.

Interacciones (ver 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Debido a interacciones farmacocinéticas, los niveles plasmáticos de bupropión o sus metabolitos pueden estar alterados, lo que podría aumentar la posibilidad de aparición de acontecimientos adversos (p. ej. sequedad de boca, insomnio, convulsiones). Por consiguiente, se tendrá precaución cuando bupropión se administre concomitantemente con fármacos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de bupropión.

Bupropión inhibe el metabolismo por el citocromo P450 2D6. Se aconseja tener precaución cuando se administren concomitantemente fármacos que se metabolizan por esta enzima. Datos clínicos limitados indican que pueden alcanzarse porcentajes de abandono del uso de tabaco más altos, combinando ZYNTABAC junto con un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN). No obstante, si se usa terapia combinada con un STN, deberá tenerse precaución y se recomienda realizar un seguimiento semanal debido a la potencial aparición de elevaciones de la presión arterial debido al tratamiento. Antes de comenzar la terapia combinada, los médicos deberán consultar la información de prescripción del STN pertinente.

Hipersensibilidad

Deberá interrumpirse la administración de ZYNTABAC si los pacientes experimentan hipersensibilidad o reacciones anafilácticas (p.ej.: “rash” cutáneo, prurito, urticaria, dolor torácico, edema o disnea) durante el tratamiento. También se ha comunicado la aparición de artralgia, mialgia y fiebre junto con “rash” y otros síntomas indicativos de una hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero (ver Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, los síntomas mejoraron tras interrumpir la administración de bupropión e iniciar tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides y se resolvieron con el tiempo.

Grupos de pacientes específicos

Bupropión se metaboliza ampliamente en el hígado formándose metabolitos activos los cuales son a su vez metabolizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la

farmacocinética de bupropión en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de bupropión fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, ZYNTABAC deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y la dosis recomendada en estos pacientes es 150 mg una vez la día.

Todos los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser vigilados estrechamente para determinar posibles efectos adversos (p. ej. insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que podrían indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados.

Los pacientes con insuficiencia renal no fueron objeto de estudio. Bupropión se excreta principalmente en orina en forma de sus metabolitos. Por tanto, la dosis recomendada es 150 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal, ya que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en tales pacientes en un mayor grado que el habitual. El paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar posibles efectos adversos que podrían indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados.

En la experiencia clínica con bupropión no se han identificado diferencias en cuanto a tolerancia entre pacientes ancianos y otros adultos. Sin embargo, no puede descartarse que la sensibilidad de algunos individuos ancianos sea mayor. La función renal en pacientes ancianos está probablemente reducida, de aquí que la dosis recomendada en estos pacientes sea de 150 mg una vez al día.

Como la farmacología de bupropión se parece a la de algunos antidepresivos, existe el riesgo de que pueda precipitar episodios de psicosis en pacientes susceptibles.

Los datos obtenidos en animales indican que puede hacerse uso abusivo del fármaco. No obstante, los estudios sobre uso abusivo realizados con personas y la gran experiencia clínica demuestran que el potencial de uso abusivo de bupropión es bajo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes que estén recibiendo medicación que se conoce que disminuye el umbral de convulsiones, no se debe utilizar ZYNTABAC si no existe una causa clínica justificada por la que el beneficio potencial de dejar de fumar supere el incremento del riesgo potencial de convulsiones (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Fumar está relacionado con un aumento de la actividad de la CYP1A2. Tras dejar de fumar, puede disminuir el aclaramiento de medicamentos metabolizados por esta enzima. Esto puede originar que los niveles plasmáticos de estos medicamentos aumenten, lo que puede ser particularmente importante para aquellos que son fundamentalmente metabolizados por la CYP1A2 con margen terapéutico estrecho (p. ej. teofilina, tacrina y clozapina). Se desconocen las consecuencias clínicas de dejar de fumar sobre otros medicamentos que son parcialmente metabolizados por la CYP1A2 (p. ej. imipramina, olanzapina, clomipramina y fluvoxamina). Además, datos limitados indican que fumar puede también inducir el metabolismo de flecainida o pentazocina.

Aunque bupropión no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, en estudios *in vitro* se ha demostrado que bupropión y su principal metabolito hidroxibupropión son inhibidores de la ruta de la CYP2D6. En un estudio farmacocinético en humanos, la administración concomitante de hidrocloreuro de bupropión y desipramina a voluntarios sanos, de quienes se sabía que eran metabolizadores amplios de la isoenzima CYP2D6, dio lugar a un aumento de cinco veces del

AUC y a un aumento de dos veces de la $C_{m\acute{a}x}$ de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 estuvo presente durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis del hidroclicloruro de bupropión.

No se ha estudiado formalmente el uso concomitante de ZYNTABAC con otros medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Por tanto, la terapia concomitante con medicamentos predominantemente metabolizados por esta isoenzima con índices terapéuticos estrechos incluyendo ciertos antidepresivos (p. ej. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tioridazina), bloqueantes del receptor beta (p. ej. metoprolol) y antiarrítmicos del Tipo C1 (p. ej. propafenona, flecainida) deberá iniciarse en el margen más bajo del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Si se añade ZYNTABAC al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un medicamento metabolizado por la CYP2D6, deberá considerarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente en el caso de aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho. En estos casos deberá considerarse el esperado beneficio del tratamiento con ZYNTABAC en comparación con los riesgos potenciales.

Bupropión no afectó la farmacocinética de lamotrigina o su metabolito glucurónido, cuando se administró concomitantemente.

Los hallazgos *in vitro* indican que bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver Propiedades farmacocinéticas). Por consiguiente, deberá tenerse precaución cuando ZYNTABAC se administre conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que afectan la isoenzima CYP2B6 (p. ej.: orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida).

La nicotina, administrada en forma de parches transdérmicos, no afectó la farmacocinética de bupropión y sus metabolitos.

Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) o inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

En un estudio se demostró que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de bupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión disminuyeron un 85% y los de hidroxibupropión aumentaron un 50% cuando se administró bupropión (comprimido de liberación inmediata) junto con carbamazepina (en el estado de equilibrio).

En un estudio se demostró que el AUC de hidroxibupropión casi se duplicó cuando se administró bupropión (comprimido de Liberación Inmediata) junto con valproato (en el estado de equilibrio). La farmacocinética de bupropión y la de los metabolitos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión no se vieron afectadas. El mecanismo de interacción no es claro.

La administración de ZYNTABAC a pacientes que reciben levodopa concurrentemente deberá realizarse con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de efectos indeseables (p. ej. náuseas, vómitos, excitación, inquietud y temblor postural) en pacientes que reciben concomitantemente bupropión y levodopa.

4.6. Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de uso de ZYNTABAC en el embarazo humano.

La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no indica que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo del embrión o del feto, el transcurso de la gestación y el desarrollo perinatal o postnatal. No obstante, la exposición de los animales fue similar a la exposición sistémica alcanzada en seres humanos a los que se administró la dosis máxima recomendada. Se desconoce el potencial riesgo para los seres humanos.

Se deberá fomentar que las mujeres embarazadas dejen de fumar sin usar farmacoterapia. ZYNTABAC no deberá utilizarse en el embarazo.

Como bupropión y sus metabolitos se excretan en leche materna humana, se aconsejará a las madres que dejen de amamantar mientras tomen ZYNTABAC.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Como con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, bupropión puede afectar la capacidad para realizar tareas que requieren discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas. Se ha notificado que ZYNTABAC causa mareo y aturdimiento. Por consiguiente, los pacientes tendrán precaución antes de conducir o de usar maquinaria hasta que estén seguros de que ZYNTABAC no afecta adversamente su capacidad.

4.8. Reacciones adversas

La relación siguiente facilita información acerca de los efectos indeseables que se han identificado a partir de la experiencia clínica, clasificados según la incidencia y sistema del organismo. Es importante advertir que dejar de fumar está frecuentemente relacionado con síntomas de retirada de la nicotina (p. ej. agitación, insomnio, temblor, sudoración), algunos de los cuales son también acontecimientos adversos conocidos relacionados con ZYNTABAC.

Habituales (>1/100)	Generales (organismo):	Fiebre
	Gastrointestinales:	Sequedad de boca, alteración gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento
	Sistema Nervioso Central:	Insomnio, temblor, alteración de la concentración, cefalea, mareo, depresión, agitación, ansiedad
	Cutáneas/Hipersensibilidad:	“Rash”, prurito, sudoración Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria
	Sentidos especiales:	Alteraciones del sentido del gusto

No habituales (>1/1.000, <1/100)	Generales (organismo):	Dolor torácico, astenia
	Cardiovasculares:	Taquicardia, aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor
	Sistema Nervioso Central:	Confusión
	Endocrinas y metabólicas:	Anorexia
	Sentidos especiales:	Tinnitus, alteración de la visión

Raras (>1/10.000 <1/1.000)	Cardiovasculares:	Vasodilatación, hipotensión postural, síncope
	Sistema Nervioso Central:	Convulsiones (ver debajo), irritabilidad, hostilidad
	Cutáneas/Hipersensibilidad:	Reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/broncospasmo y shock anafiláctico. También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con "rash" y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero. También se han notificado eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.

La incidencia de convulsiones es aproximadamente 0,1% (1/1.000). El tipo más frecuente de convulsiones es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de convulsión que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-comicial o a alteración de la memoria (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9. Sobredosificación

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica máxima. Además de los efectos referidos en Reacciones adversas, la sobredosificación ha dado origen a la aparición de síntomas que incluyen somnolencia, alucinaciones y pérdida de consciencia. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con sobredosis de bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del fármaco.

Tratamiento: En caso de sobredosificación, se aconseja ingresar en un hospital.

Asegurar una vía respiratoria, una oxigenación y una ventilación adecuadas. Puede indicarse lavado gástrico si se efectúa poco después de la ingestión. También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para bupropión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: N06A X12 (otros antidepresivos).

Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la acción de ninguna monoaminoxidasa. Se desconoce el mecanismo por el cual bupropión potencia la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar.

No obstante, se supone que en esta acción intervienen mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 150 mg de hidrocloreto de bupropión en forma de un comprimido de liberación prolongada a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de aproximadamente 100 nanogramos por ml al cabo de unas 2,5 a 3 horas. Los valores del AUC y de la $C_{máx}$ de bupropión y sus metabolitos activos hidroxibupropión y treohidrobupropión aumentan en proporción a la dosis a lo largo de un intervalo de dosis de 50-200 mg, tras administrar una dosis única y a lo largo de un intervalo de dosis de 300-450 mg/día tras administración crónica. Los valores del AUC y de la $C_{máx}$ de hidroxibupropión son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de $C_{máx}$ y AUC de bupropión. La $C_{máx}$ de treohidrobupropión es comparable a la $C_{máx}$ de bupropión, mientras que el AUC de treohidrobupropión es aproximadamente 5 veces mayor que el de bupropión. Los niveles plasmáticos máximos de hidroxibupropión y treohidrobupropión se alcanzan después de unas 6 horas de la administración de una dosis única de bupropión. Los niveles plasmáticos de eritrohidrobupropión (un isómero de treohidrobupropión que también es activo) no son cuantificables tras una dosis única de bupropión.

Tras administración crónica de 150 mg dos veces al día de bupropión, la $C_{máx}$ de bupropión es similar a los valores comunicados tras administración única. Los valores de la $C_{máx}$ de hidroxibupropión y treohidrobupropión son más altos (unas 4 y 7 veces, respectivamente) en el estado de equilibrio que después de una dosis única. Los niveles plasmáticos de eritrohidrobupropión son comparables a los niveles en el estado de equilibrio de bupropión. El estado de equilibrio de bupropión y sus metabolitos se alcanza en 5-8 días. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de bupropión; los datos de excreción en orina, sin embargo, señalan que al menos un 87% de la dosis de bupropión es absorbida. La absorción de bupropión no está significativamente afectada cuando se toma concurrentemente con alimentos.

Distribución

Bupropión se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aparente de aproximadamente 2000L.

Bupropión, hidroxibupropión y treohidrobupropión se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente)

Bupropión y sus metabolitos activos se excretan en leche humana. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que bupropión y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta.

Metabolismo

Bupropión se metaboliza ampliamente en humanos. Se han identificado tres metabolitos activos farmacológicamente en plasma: hidroxibupropión y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Éstos pueden tener importancia clínica, ya que sus concentraciones en plasma son tan o más altas como las de bupropión. Los metabolitos activos son metabolizados a metabolitos inactivos (algunos de los cuales no se han caracterizado completamente pero pueden incluir conjugados) y excretados en orina.

Estudios *in vitro* indican que bupropión se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 y , en menor medida, por CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 y 2E1. Por el contrario, la formación de treohidrobupropión implica un proceso de

reducción del carbonilo, en el cual no intervienen las isoenzimas del citocromo P450 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se ha estudiado qué capacidad tienen treohidrobupropión y eritrohidrobupropión para inhibir la acción del citocromo P450.

Bupropión e hidroxibupropión son ambos inhibidores de la isoenzima CYP2D6, siendo los valores de K_i de 21 y 13,3 μ M, respectivamente (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 150mg de bupropión, no hubo diferencia en cuanto a $C_{m\acute{a}x}$, semivida, $T_{m\acute{a}x}$, AUC o aclaramiento de bupropión o de sus metabolitos principales entre fumadores y no fumadores.

Se ha demostrado que bupropión induce su propio metabolismo en animales, después de administración subcrónica. En humanos, no hay evidencia de inducción enzimática de bupropión o hidroxibupropión en voluntarios o pacientes que reciben las dosis recomendadas de hidroclicloruro de bupropión durante 10 a 45 días.

Eliminación

Después de administrar por vía oral 200 mg de bupropión- C^{14} a humanos, un 87% y 10% de la dosis radiactiva se recuperó en orina y heces, respectivamente. La fracción de la dosis de bupropión que se excretó de forma inalterada fue sólo del 0,5%, un hallazgo concordante con el extenso metabolismo de bupropión. Menos del 10% de esta dosis marcada con C^{14} fue recogida en la orina en forma de metabolitos inactivos.

El aclaramiento aparente medio tras administración por vía oral del hidroclicloruro de bupropión es aproximadamente 200L/h y el valor medio de la semivida de eliminación de bupropión es aproximadamente 20 horas.

La semivida de eliminación de hidroxibupropión es aproximadamente 20 horas. Las semividas de eliminación de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente).

Grupos de Pacientes Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de una enfermedad renal sobre la farmacocinética de bupropión. La eliminación de los principales metabolitos de bupropión puede verse afectada por una función renal reducida (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de bupropión y sus metabolitos activos no se diferencia de forma estadísticamente significativa en pacientes con cirrosis leve a moderada respecto a voluntarios sanos, aunque se observó más variabilidad entre pacientes (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con cirrosis hepática grave, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximadamente 70% y 3 veces, respectivamente) y fueron más variables cuando se compararon con los valores en voluntarios sanos; el valor medio de la semivida fue también más prolongado (aproximadamente un 40%).

En cuanto a hidroxibupropión, el valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ fue más bajo (aproximadamente un 70%), el valor medio de AUC tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ más tardía (aproximadamente 20 horas) y los valores medios de las semividas fueron más prolongados (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, el valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ tendió a ser más bajo (aproximadamente un 30%), el valor medio de AUC tendió a ser más alto (aproximadamente un 50%), la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ más tardía (aproximadamente 20 horas) y el valor medio de la semivida más prolongado (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver Contraindicaciones).

Pacientes ancianos

Los estudios farmacocinéticos realizados con ancianos han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocinética de bupropión y la de sus metabolitos en ancianos no se diferencia de las correspondientes en adultos más jóvenes. En otro estudio farmacocinético, con dosis únicas y repetidas, se ha señalado que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en mayor grado en los ancianos. En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en cuanto a tolerancia entre pacientes ancianos y más jóvenes, pero no puede descartarse que sea mayor la sensibilidad en pacientes ancianos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de bupropión varias veces mayores que las terapéuticas para seres humanos han producido, entre otros, los síntomas siguientes relacionados con la dosis: ataxia y convulsiones en ratas, debilidad general, temblores y emesis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. Como en animales, pero no en personas, existe inducción enzimática, las exposiciones sistémicas fueron similares a las correspondientes observadas en personas a las que se administró la dosis máxima recomendada.

En animales se observan alteraciones hepáticas pero son reflejo de la acción de un inductor enzimático hepático. A las dosis recomendadas para humanos, bupropión no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente, en la evaluación y determinación del riesgo de uso de bupropión.

Los datos sobre genotoxicidad indican que bupropión es un mutágeno bacteriano débil pero no un mutágeno en células de mamíferos y, por tanto, carece de importancia como agente genotóxico humano. Estudios realizados con ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Hidrocloruro de cisteína monohidrato
Estearato de magnesio.

Película de recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Cera carnauba (como brillo).

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro(E172)
Hipromelosa.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 Años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a menos de 25°C. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Cajas conteniendo blísteres conformados en frío (PA-Alu-PVC/Alu).
Cada envase contiene 60 comprimidos. Cada tira del blíster contiene 10 comprimidos.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No se requieren instrucciones especiales.

7. Nombre y dirección del titular de la autorización

Glaxo Wellcome, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
(Madrid).