FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zyntabac 150 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de bupropión hidrocloruro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido blanco, recubierto con película, biconvexo, redondo, con una cara impresa con GX CH7 y la otra lisa.

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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 150 mg y la dosis diaria total no deberá exceder 300 mg.

El insomnio es un acontecimiento adverso muy frecuente que puede reducirse evitando la toma de la dosis de Zyntabac antes de acostarse (siempre que haya por lo menos 8 horas entre las dosis).

Población pediátrica
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.

Edad avanzada
Zyntabac deberá administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada. No puede descartarse que algunas personas ancianas sean más sensibles. La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada es 150 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 estos pacientes es de 150 mg una vez al día.

Insuficiencia renal
Zyntabac deberá administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal. La dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Forma de administración

Zyntabac deberá utilizarse de acuerdo con las directrices para dejar de fumar.

Los médicos deberán evaluar la motivación del paciente para dejar de fumar. La probabilidad de éxito de las terapias para dejar de fumar es mayor en aquellos pacientes que están motivados para dejar de fumar y cuentan con apoyo motivacional.

Los pacientes deberán ser tratados durante 7 - 9 semanas. El tratamiento deberá ser interrumpido si no se observa efecto alguno a las siete semanas.

Los comprimidos de Zyntabac deben tragarse enteros. Los comprimidos no deben partirse, triturarse o masticarse ya que esto puede conducir a un incremento del riesgo de efectos adversos incluyendo convulsiones.

Zyntabac puede tomarse con o sin alimentos (ver secciones 4.5 y 5.2).

Suspensión del tratamiento

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

4.3. Contraindicaciones

La administración de Zyntabac está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración de Zyntabac a pacientes con un trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de convulsiones.

La administración de Zyntabac está contraindicada en pacientes diagnosticados con un tumor en el sistema nervioso central (SNC).

Está contraindicada la administración de Zyntabac en pacientes que, en cualquier momento durante el tratamiento, estén en proceso de deshabituación brusca del alcohol o de retirada repentina de cualquier medicamento que esté asociado con riesgo de convulsiones (en particular, benzodiazepinas y fármacos del tipo de las benzodiazepinas).

La administración de Zyntabac está contraindicada en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

Está contraindicada la administración de Zyntabac a pacientes con cirrosis hepática grave.

Está contraindicado el uso concomitante de Zyntabac e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Zyntabac. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Está contraindicada la administración de Zyntabac en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar ya que ello podría precipitar la aparición de un episodio maniaco durante la fase depresiva de su enfermedad.

Zyntabac no debe administrarse a pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos que contengan bupropión, ya que la incidencia de convulsiones es dosis dependiente y para evitar sobredosis.

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 con el uso de Zyntabac 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). En pacientes a quienes se prescribe tales medicamentos mientras toman Zyntabac, deberá considerarse una dosis máxima de 150 mg al día durante el resto de su tratamiento.
- uso abusivo de alcohol (ver también la sección 4.3)
- 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 sección 4.5)

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 metabolicen por esta enzima.

Datos de la literatura indican que los medicamentos que inhiben el CYP2D6 pueden producir una concentración reducida de endoxifeno que es el metabolito activo de tamoxifeno. Por lo tanto, el uso de bupropión, que es un inhibidor del CYP2D6, se debe evitar cuando sea posible durante el tratamiento con tamoxifeno (ver sección 4.5).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Neuropsiquiatría

Zyntabac es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina que actúa a nivel central. Se han notificado reacciones neuropsiquiátricas (ver sección 4.8). En particular, se han comunicado síntomas psicóticos y maníacos principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Un síntoma posible de la retirada de la nicotina es la aparición de un estado de ánimo deprimido. En pacientes que están intentando dejar de fumar, se ha notificado depresión que, raramente, incluye pensamiento e ideación suicida (incluyendo intento de suicidio). Estos síntomas se han notificado también durante el tratamiento con Zyntabac y, generalmente, aparecieron al principio del tratamiento.

Bupropión está indicado para el tratamiento de la depresión en algunos países. En un metaanálisis de ensayos clínicos con fármacos antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos se observó un aumento del riesgo de comportamiento y pensamiento suicida en pacientes menores de 25 años, asociado al uso de antidepresivos en comparación con placebo.

Los médicos deberán saber que es posible que aparezcan síntomas depresivos significativos en pacientes que están intentando dejar de fumar y, consecuentemente, advertir de ello a los pacientes.

Los datos obtenidos en animales sugieren un potencial abuso del fármaco. No obstante, los estudios sobre uso abusivo realizados con personas y una extensa experiencia clínica demuestran que el potencial abuso de bupropión es bajo.

Hipersensibilidad

Deberá interrumpirse la administración de Zyntabac si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento.

Los médicos deberán conocer que los síntomas pueden progresar o recurrir tras la interrupción de la administración de Zyntabac y deberán asegurarse de que se administre un tratamiento sintomático durante un periodo de tiempo adecuado (al menos de una semana). Los síntomas habitualmente incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria o dolor torácico, no obstante reacciones más graves pueden incluir angioedema, disnea/broncoespasmo, shock anafiláctico, y eritema multiforme. También se ha comunicado la aparición de artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de una hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero (ver sección 4.8). 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.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, por sus siglas en inglés), y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), asociadas con el tratamiento con bupropión (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y realizar un seguimiento estrecho para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que sugieran este tipo de reacciones, se debe suspender de inmediato el tratamiento con bupropión y considerar un tratamiento alternativo, según corresponda. Si el paciente desarrolla una reacción grave como SSJ, NET, AGEP o DRESS durante el uso de bupropión, el tratamiento no se debe reiniciar en este paciente bajo ninguna circunstancia.

Hipertensión

En la práctica clínica, se ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (ver sección 4.8) y requerir tratamiento agudo, en pacientes que recibieron bupropión solo y en combinación con terapia sustitutiva de nicotina. Esto se ha observado en pacientes que podían tener

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

hipertensión o no. Se deberá determinar la presión arterial en el estado basal al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes que ya tenían hipertensión. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de Zyntabac. Datos clínicos limitados indican que pueden alcanzarse porcentajes más altos de abandono de uso de tabaco, combinando Zyntabac junto con un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN). No obstante, se advirtió un porcentaje más elevado de hipertensión causada por el tratamiento en el grupo que recibió el tratamiento combinado. Si se usa una terapia combinada con un STN, deberá tenerse precaución y se recomienda realizar un seguimiento semanal de la presión arterial. Antes de comenzar la terapia combinada, los médicos deberán consultar la información de prescripción del STN pertinente.

Síndrome de Brugada

Bupropión puede desenmascarar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria rara de los canales de sodio cardiacos con cambios característicos en el ECG (elevación del segmento ST y anomalías de la onda T en las derivaciones precordiales derechas), que puede conducir a una parada cardiaca y/o muerte súbita. Se recomienda precaución en pacientes con síndrome de Brugada o factores de riesgo como antecedentes familiares de parada cardiaca o muerte súbita.

Grupos de pacientes específicos

Edad avanzada – En la experiencia clínica con bupropión, no se han identificado diferencias en cuanto a tolerancia entre pacientes de edad avanzada y otros adultos. Sin embargo, no puede descartarse que la sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada sea mayor, por ello la dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática– 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 de 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 de leve a moderada y la dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al 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.

Insuficiencia renal – 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 activos pueden acumularse en mayor grado del habitual (ver secciones 4.2 y 5.2). 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.

Interferencia con los análisis de orina

Dado que bupropión tiene una estructura química similar a las anfetaminas, bupropión interfiere con los análisis rápidos de orina para determinación de fármacos, lo que puede dar lugar a un resultado falso positivo en particular para anfetaminas. Un resultado positivo debe ser confirmado con un método más específico.

Formas de administración inadecuadas

Zyntabac está formulado para uso oral solamente. Se ha notificado la inhalación de comprimidos triturados o la inyección de bupropión disuelto, lo que puede llevar a una liberación rápida, a una absorción más rápida y a una potencial sobredosis.
Se han notificado convulsiones y/o casos de muerte cuando bupropión se ha administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Síndrome Serotoninérgico

Ha habido casos poscomercialización de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, cuando Zyntabac se administra conjuntamente con un agente serotoninérgico, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNs) (ver sección 4.5). Si la administración conjunta con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificada, se recomienda hacer un seguimiento cuidadoso del paciente especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes que reciben medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones, únicamente se debe usar Zyntabac si existe una causa clínica justificada por la que el potencial beneficio médico de dejar de fumar supere el incremento del riesgo de convulsiones (ver sección 4.4).

El efecto de bupropión sobre otros medicamentos:

Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de hidrocloruro de bupropión y desipramina a voluntarios sanos de quienes se sabía que eran metabolizadores amplios de la isoenzima CYP2D6 dio lugar a un gran aumento (2 a 5 veces) de la $C_{máx}$ y del AUC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 estuvo presente durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de hidrocloruro de bupropión.

La terapia concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 deberá iniciarse en el margen más bajo del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Tales medicamentos incluyen ciertos antidepresivos (p. ej. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tioridazina), betabloqueantes (p. ej. metoprolol) y antiarrítmicos del Tipo C1 (p. ej. propafenona, flecainida). Si se adiciona Zyntabac al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, se deberá considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original. En estos casos, se deberá considerar el beneficio esperado del tratamiento con Zyntabac en comparación con los riesgos potenciales.

Ha habido casos poscomercialización de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, cuando Zyntabac se administra conjuntamente con un agente serotoninérgico, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalrina (IRSNs) (ver sección 4.4).

Los medicamentos que requieren de una activación metabólica por el CYP2D6 para que sean efectivos (p. ej. tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran conjuntamente con inhibidores del CYP2D6 como bupropión (ver sección 4.4).

Aunque citalopram no se metaboliza principalmente por la CYP2D6, en un estudio clínico se observó que bupropión incrementó la $C_{máx}$ y el AUC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente.

La administración concomitante de digoxina con bupropión puede disminuir los niveles de digoxina. En base a la comparación de un estudio cruzado en voluntarios sanos, se observó una disminución del AUC (0-

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

24 h) y un aumento del aclaramiento renal de digoxina. Los médicos deben ser conscientes de que los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropión, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible toxicidad por digoxina.

El efecto de otros medicamentos sobre bupropión:

Bupropión se metaboliza a su principal metabolito activo hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (ver sección 5.2.). La co-administración de medicamentos que pueden afectar al metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (p. ej. sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropión y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropión/hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad.

Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropión conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p. ej. carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz) o que inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar su eficacia y seguridad clínica. En una serie de estudios realizados con voluntarios sanos, a los que se le administró ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o 100 mg de ritonavir más 400 mg de lopinavir dos veces al día, la exposición de bupropión y sus principales metabolitos se redujo aproximadamente entre un 20 y un 80% dependiendo de la dosis empleada (ver sección 5.2). Asimismo, efavirenz 600 mg administrado una vez al día durante dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente un 55% en voluntarios sanos. Los pacientes que reciben cualquiera de estos medicamentos con bupropión pueden necesitar un incremento de la dosis de bupropión sin superar la dosis máxima recomendada.

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

Otras interacciones:

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, con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos. Esto puede ser particularmente importante para aquellos medicamentos 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.

La administración de Zyntabac a pacientes que reciben o bien levodopa o bien amantadina de forma concomitante deberá realizarse con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de reacciones adversas (p. ej. náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquátricos – ver sección 4.8.) en pacientes que reciben bupropión de forma concomitante con levodopa o con amantadina.

Aunque en los datos clínicos no se identifica la existencia de una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, en raras ocasiones se ha notificado la aparición de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de una disminución de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con Zyntabac. Durante el tratamiento con Zyntabac el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse al mínimo.

Como los inhibidores de la monoaminoxidasa A y B también potencian las rutas catecolaminérgicas, mediante un mecanismo diferente al de bupropión, está contraindicado el uso concomitante de Zyntabac e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (ver sección 4.3.), ya que aumenta la posibilidad de que

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

aparezcan reacciones adversas por su administración conjunta. Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Zyntabac. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas. Estudios realizados indican que la exposición a bupropión puede verse incrementada cuando los comprimidos de liberación prolongada de bupropión se administran junto a una comida con alto contenido en grasas (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En algunos estudios epidemiológicos de mujeres embarazadas que se han expuesto a bupropión en el primer trimestre del embarazo, se ha notificado un aumento del riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares congénitas concretamente con defectos del septo ventricular y con defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos no son consistentes entre los diferentes estudios. Estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Zyntabac no debe utilizarse durante el embarazo. Se deberá fomentar que las mujeres embarazadas dejen de fumar sin usar farmacoterapia.

Lactancia

Bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Se debe tomar una decisión sobre abstenerse de la lactancia materna o abstenerse del tratamiento con Zyntabac, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna en el recién nacido/niño y el beneficio del tratamiento con Zyntabac en la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de bupropión en la fertilidad humana. Un estudio reproductivo en ratas no mostró evidencias de alteraciones en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 deben tener precaución antes de conducir o de utilizar máquinas hasta que estén seguros de que Zyntabac no afecta adversamente esta capacidad.

4.8. Reacciones adversas

La relación siguiente facilita información acerca de las reacciones adversas que se han identificado a partir de la experiencia clínica, clasificadas según la incidencia y el 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.

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Anemia, leucopenia y trombocitopenia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria
	Raras	Reacciones de hipersensibilidad más graves, incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han notificado casos de artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros signos indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia
	Raras	Alteraciones de la glucosa en sangre
	No conocida	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio (ver sección 4.2)
	Frecuentes	Depresión (ver sección 4.4), agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Confusión
	Raras	Irritabilidad, hostilidad, alucinaciones, despersonalización, alteración del sueño incluyendo pesadillas
	Muy raras	Ideas delirantes, ideas paranoides, inquietud y agresión
	No conocida	Pensamiento y comportamiento suicida***, psicosis, disfemia, crisis de angustia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Temblor, alteración de la concentración, cefalea, mareo, alteración del sentido del gusto
	Raras	Convulsiones (ver abajo)**, distonía, ataxia, parkinsonismo, descoordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope
	No conocida	Síndrome serotoninérgico****
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor
	Raras	Vasodilatación, hipotensión postural
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Sequedad de boca, alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Raras	Aumento de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, sudoración
	Raras	También se han notificado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Exacerbación de la psoriasis
	Muy raras	Alopecia
	No conocida	Empeoramiento del síndrome de lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, pustulosis exantemática generalizada aguda, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios	Raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria
	Muy raras	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuentes	Fiebre
	Poco frecuentes	Dolor torácico, astenia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

administración		

* La hipersensibilidad se puede manifestar como reacciones cutáneas. Véase 'Trastornos del sistema inmunológico' y 'Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo'.

**La incidencia de convulsiones es aproximadamente del 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 postictal o a alteración de la memoria (ver sección 4.4).

***Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con bupropión (ver sección 4.4).

**** El síndrome serotoninérgico puede ocurrir como consecuencia de la interacción entre bupropión y medicamentos serotoninérgicos como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNs) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica máxima. Además de los acontecimientos comunicados como reacciones adversas, la sobredosis ha dado origen a la aparición de síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de consciencia y/o cambios en el ECG tales como alteraciones en la conducción (incluyendo prolongación del QRS), arritmias y taquicardia. También se ha comunicado la prolongación del intervalo QTc, generalmente observado conjuntamente con la prolongación del QRS y un aumento de la frecuencia cardiaca. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, se aconseja ingresar al paciente en un hospital. Se deben monitorizar las constantes vitales y el ECG.

Asegurar una vía respiratoria, la oxigenación y la ventilación adecuadas. Se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para bupropión. Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos, código ATC: N06 AX12.

Mecanismo de acción

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Seguridad clínica

En el Registro Internacional de Embarazos se ha observado prospectivamente que la proporción de defectos cardiacos de nacimiento, en embarazos expuestos a bupropión en el primer trimestre, es de 9/675 (1,3%). En un estudio retrospectivo entre más de 1 000 mujeres expuestas a bupropión en el primer trimestre de embarazo, no se observó una proporción mayor de malformaciones congénitas o cardiovasculares en comparación con otros antidepresivos.

En un estudio retrospectivo en el que se utilizan datos del Estudio Nacional de Prevención de los Defectos en el Nacimiento (National Birth Defects Prevention Study), se observó una relación estadísticamente significativa entre la aparición de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el bebé y el uso de bupropión durante el inicio del embarazo. No se observó ninguna relación entre el uso de bupropión en el embarazo y cualquier tipo de defecto cardiaco o con defectos combinados de corazón.

Otro análisis de datos del estudio de Defectos en el Nacimiento del Centro de Epidemiología Slone no encontró un aumento estadísticamente significativo de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo en bebés cuyas madres usaron bupropión. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos del septo ventricular tras el uso de bupropión solo durante el primer trimestre del embarazo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 150 mg de bupropión hidrocloruro 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 de la $C_{máx}$ y del AUC 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 la administración crónica de 150 mg de bupropión dos veces al día, 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 plasmáticos 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.

Dos estudios realizados en voluntarios sanos, a los que se les administraron comprimidos de liberación prolongada con 150 mg de bupropión, indican que la exposición de bupropión puede verse incrementada cuando se ingiere el comprimido de Zyntabac junto con alimentos. Cuando se administró tras la ingesta de una comida con alto contenido en grasas, la concentración plasmática máxima de bupropión ($C_{máx}$) aumentó entre un 11% y un 35% en los dos estudios realizados, mientras que el área bajo la curva global

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

(AUC) de bupropión se vio incrementada en un 16% y 19%.

Distribución

Bupropión se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aparente de aproximadamente 2 000 litros. Bupropión, hidroxibupropión y treohidrobupropión se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente).

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

Biotransformación

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 que 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 son 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 sección 4.5).

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 Ki de 21 y 13,3μM, respectivamente (ver sección 4.5).

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 150 mg de bupropión, no hubo diferencia en cuanto a $C_{máx}$, semivida, $T_{máx}$, 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 bupropión hidrocloruro durante 10 a 45 días.

Eliminación

Después de administrar por vía oral 200 mg de bupropión-C^{14} a humanos, un 87% y un 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 activos.El aclaramiento aparente medio tras administración por vía oral de bupropión hidrocloruro es aproximadamente de 200 litros/h y el valor medio de la semivida de eliminación de bupropión es aproximadamente de 20 horas. La semivida de eliminación de hidroxibupropión es aproximadamente de 20 horas. Las semividas de eliminación de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente).

Población de pacientes especiales:

Insuficiencia renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La eliminación de bupropión y sus principales metabolitos activos puede verse reducida en pacientes con función renal alterada. Existen datos limitados que indican que la exposición a bupropión y/o sus metabolitos aumentó en pacientes con insuficiencia renal terminal o con una alteración de la función renal moderada o grave (ver sección 4.2).

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 los pacientes (ver sección 4.4). En pacientes con cirrosis hepática grave, los valores de $C_{máx}$ y AUC de bupropión aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximadamente del 70% y de 3 veces, respectivamente) y fueron más variables cuando se compararon con los valores de los voluntarios sanos; la media de la semivida fue también más prolongada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxibupropión, la $C_{máx}$ media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{máx}$ más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de las semividas fueron más prolongadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, la $C_{máx}$ media tendió a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de $T_{máx}$ más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida media más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver sección 4.3).

Edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos realizados con pacientes de edad avanzada han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocinética de bupropión y la de sus metabolitos en pacientes de edad avanzada 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 pacientes de edad avanzada. En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en cuanto a tolerancia entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes, pero no puede descartarse que sea mayor la sensibilidad en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a exposiciones similares a aquellas obtenidas a la dosis máxima recomendada en humanos (en base a datos de exposición sistémica), revelaron que no hay efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo fetal. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en conejos con dosis de hasta 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la comparación mg/m^2 (no se dispone de datos de exposición sistémica) solo revelaron un ligero aumento de variaciones óseas (incidencia mayor de variaciones anatómicas frecuentes de costillas torácicas accesorias y un retraso de la osificación de las falanges). Además, a dosis maternalmente tóxicas se reportaron casos de disminución del peso fetal en conejos.

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. Debido a la inducción enzimática en animales, que no ocurre en humanos, las exposiciones sistémicas en animales fueron similares a las exposiciones sistémicas observadas en humanos al administrar la dosis máxima recomendada.

En estudios con 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 solamente una importancia limitada, en la evaluación y determinación del riesgo de uso de bupropión.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los datos sobre genotoxicidad indican que bupropión es un mutágeno bacteriano débil, aunque no es 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. Lista 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

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

No conservar a temperatura superior a 25 ºC. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cajas que contienen blísteres de laminado conformado en frío/laminado resistente a niños (PA-Alu-PVC/Papel-Alu).
Cada envase contiene 30, 40, 50, 60 o 100 comprimidos. Cada tira del blíster contiene 10 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.265

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de Julio de 2000
Fecha de la última renovación: 01 de diciembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS