

### **ANEXO III**

#### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen bupropión. Los textos eran correctos en ese momento.**

**La EMEA no mantiene subsecuentemente cualquier posible cambio, y puede que no representen los textos actuales.**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

<Marca de fantasía> 150 mg Comprimidos de liberación prolongada.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene bupropión en forma de 150 mg de hidrocloreto de bupropión.

Lista de excipientes, en 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**

<Marca de fantasía> 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**

<Marca de fantasía> 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 comprimidos de <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía>, 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 <Marca de fantasía>, 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 <Marca de fantasía> antes de acostarse (siempre que haya por lo menos 8 horas entre dosis).

### **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 <Marca de fantasía> Comprimidos en estos pacientes.

### **Uso en Ancianos**

<Marca de fantasía> 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**

<Marca de fantasía> 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**

<Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía> está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración de <Marca de fantasía> a pacientes con un trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de convulsiones.

La administración de <Marca de fantasía> está contraindicada en pacientes con un tumor en el sistema nervioso central (SNC).

Está contraindicada la administración de <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía> está contraindicada en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

Está contraindicada la administración de <Marca de fantasía> a pacientes con cirrosis hepática grave.

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

Está contraindicada la administración de <Marca de fantasía> en pacientes con historia de trastorno bipolar ya que ello podría precipitar la aparición de un episodio de manía durante la fase depresiva de su enfermedad.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Convulsiones

No deberá excederse la dosis recomendada de <Marca de fantasía>, 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 <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía> en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía>, deberá considerarse una dosis máxima de 150mg al día durante el resto de su tratamiento.
- 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 <Marca de fantasía>, 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.

#### Neuropsiquiatría

<Marca de fantasía> es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina a nivel central y, como tal, la farmacología es similar a la de algunos antidepresivos. Se han notificado reacciones neuropsiquiátricas (ver 4.8. Reacciones adversas). 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 de suicidio. Estos síntomas se han notificado también durante el tratamiento con <Marca de fantasía> y, generalmente, aparecieron al principio del tratamiento. 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 <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía> 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 “rash” cutáneo, prurito, urticaria o dolor torácico, no obstante reacciones más graves pueden incluir angioedema, disnea/broncoespasmo, shock anafiláctico, eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson. 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 4.8. 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.

### Hipertensión

En la práctica clínica, se ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (ver 4.8. Reacciones adversas) 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 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 <Marca de fantasía>.

Datos clínicos limitados indican que pueden alcanzarse porcentajes de abandono del uso del tabaco más altos, combinando <Marca de fantasía> 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.

### Grupos de pacientes específicos

**Ancianos** – 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.

**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 leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de bupropión fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, <Marca de fantasía> deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y la dosis recomendada en estos pacientes es 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) que podrían indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados.

**Insuficiencia renal** – 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.

## **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 <Marca de fantasía> 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 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### 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 hidrocloreuro 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  $C_{\text{máx}}$  y del AUC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 estuvo presente durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis del hidrocloreuro de bupropión.

Aunque no se ha estudiado formalmente, 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 añade <Marca de fantasía> al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, deberá considerarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original. En estos casos, deberá considerarse el esperado beneficio del tratamiento con <Marca de fantasía> en comparación con los riesgos potenciales.

#### El efecto de otros medicamentos sobre bupropión:

Los hallazgos *in vitro* indican que bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (ver 5.2. Propiedades farmacocinéticas). Por consiguiente, deberá tenerse precaución cuando <Marca de fantasía> se administre conjuntamente con medicamentos que pueden afectar la isoenzima CYP2B6 (p. ej. orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida).

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, fenitoina) o que inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

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 <Marca de fantasía> a pacientes que reciben o bien levodopa o bien amantadina de forma concurrente deberá realizarse con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de efectos indeseables (p. ej. náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos – ver 4.8. Reacciones adversas) en pacientes que reciben bupropión de forma concurrente 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 <Marca de fantasía>. Durante el tratamiento con <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía> e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver 4.3. Contraindicaciones), ya que aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas por su administración conjunta.

Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAO irreversibles y el inicio del tratamiento con <Marca de fantasía>. En cuanto a IMAO reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad de uso de <Marca de fantasía> 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. <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía>.

#### **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 <Marca de fantasía> causa mareo y aturdimiento. Por consiguiente, los pacientes tendrán precaución antes de conducir o de usar maquinaria hasta que estén seguros de que <Marca de fantasía> 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 <Marca de fantasía>.

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); nada frecuentes (>1/1.000, <1/100); escasas (>1/10.000, <1/1.000).

|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiovasculares           | Nada frecuentes | Taquicardia, aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                            | Escasas         | Vasodilatación, hipotensión postural, síncope                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sistema Nervioso Central   | Muy frecuentes  | Insomnio (ver 4.2. Posología y forma de administración)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                            | Frecuentes      | Temblor, alteración de la concentración, cefalea, mareo, depresión (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo), agitación, ansiedad                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                            | Nada frecuentes | Confusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            | Escasas         | Convulsiones (ver abajo), irritabilidad, hostilidad, alucinaciones, despersonalización, distonía, ataxia, enfermedad de Parkinson, movimientos espasmódicos, incoordinación                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Endocrinas y metabólicas   | Nada frecuentes | Anorexia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                            | Escasas         | Alteraciones de glucosa en sangre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Gastrointestinales         | Frecuentes      | Sequedad de boca, alteración gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Generales (organismo)      | Frecuentes      | Fiebre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                            | Nada frecuentes | Dolor torácico, astenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Hepatobiliares             | Escasas         | Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Cutáneas/Hipersensibilidad | Frecuentes      | “Rash”, prurito, sudoración. Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                            | Escasas         | Reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico.<br><br>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.<br><br>También se han notificado eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.<br><br>Exacerbación de la psoriasis. |
|                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sentidos especiales        | Frecuentes      | Alteraciones del sentido del gusto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                            | Nada frecuentes | Tinnitus, alteración de la visión.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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 4.4. 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 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**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos usados en la dependencia a la nicotina, código ATC: N07B A02.

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 hidrocloreuro de bupropión en forma de un comprimido de liberación prolongada a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) de aproximadamente 100 nanogramos por ml al cabo de unas 2,5 a 3 horas. Los valores del AUC y de la  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  de hidroxibupropión son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de bupropión. La  $C_{\text{máx}}$  de treohidrobupropión es comparable a la  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  de bupropión es similar a los valores comunicados tras administración única. Los valores de la  $C_{\text{máx}}$  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. 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. Estos 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 4.5. 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  $\mu$ M, respectivamente (ver 4.5. 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 hidrocloreuro de bupropión durante 10 a 45 días.

### **Eliminación**

Después de administrar por vía oral 200mg 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 hidrocloreuro 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 4.4. 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 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con cirrosis hepática grave, los valores de  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  fue más bajo (aproximadamente un 70%), el valor medio del AUC tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de  $T_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  tendió a ser más bajo (aproximadamente un 30%), el valor medio de AUC tendió a ser más alto (aproximadamente un 50%), la mediana de  $T_{\text{máx}}$  más tardía (aproximadamente 20 horas) y el valor medio de la semivida más prolongado (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver 4.3. 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 4.4. 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**

No conservar a temperatura superior a 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 30, 40, 50, 60 o 100 comprimidos. Cada tira del blíster contiene 10 comprimidos. No todos los envases pueden estar comercializados.

## **6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

No se requieren instrucciones especiales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Completar según proceda.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Completar según proceda.

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

Completar según proceda.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**