

Bup[®]

Bupropión 150 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta bajo receta archivada lista IV
Industria brasilera

Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Clorhidrato de Bupropión 150 mg.
Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa K4M 72,00 mg, celulosa microcristalina 146,50 mg, clorhidrato de cisteína 20,00 mg, estearato de magnesio 4,00 mg, polietilenglicol 1,26 mg, dióxido de titanio 2,00 mg, óxido férrico 0,15 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 91 % + polietilenglicol 9 % 12,74 mg.

Acción terapéutica

Antidepresivo.
ATC: N06A - X12.

Indicaciones

Bup[®] comprimidos recubierto de liberación prolongada está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV) y como tratamiento adyuvante en el cese del tabaquismo en pacientes con dependencia a la nicotina como parte de un programa terapéutico integral adecuado.

Características farmacológicas

Farmacodinamia

Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (norepinefrina y dopamina) con un efecto mínimo en la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la monoaminooxidasa (MAO). Se desconoce el mecanismo exacto de acción del clorhidrato de bupropión, así como el de muchos antidepresivos. Se presume que sea por medio de mecanismos noradrenérgicos y / o dopaminérgicos.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de bupropión a voluntarios sanos, los picos de concentración plasmática se alcanzan después de aproximadamente 3 horas. Bupropión y sus metabolitos presentan una cinética lineal después de la administración crónica de 150 a 300 mg diariamente.

Tres estudios sugieren que la exposición a bupropión se puede aumentar cuando los comprimidos de liberación prolongada se ingieren con alimentos. Cuando se toma después de la alimentación, la C_{máx} de bupropión aumentó 11 %, 16 % y 35 % en los tres ensayos. La exposición general a bupropión (ABC) se elevó 17 %, 17 % y 19 % en los tres estudios.

Distribución

Bupropión se distribuye ampliamente, con un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2000 l. Bupropión e hidroxibupropión se unen moderadamente a las proteínas plasmáticas (84 % y 77 % respectivamente). La extensión de la unión del metabolito treohidrobupropión a las proteínas es más o menos la mitad de la que se observa con bupropión.

Metabolismo

Bupropión se metaboliza ampliamente en seres humanos. Se identificaron tres metabolitos farmacológicamente activos en el plasma: hidroxibupropión y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrobupropión. Estos metabolitos pueden tener importancia clínica cuando sus concentraciones en plasma son tanto o más altas como las de bupropión. Los picos de las concentraciones plasmáticas de hidroxibupropión y de treohidrobupropión se alcanzan, aproximadamente 6 horas después de una única dosis de clorhidrato de bupropión. La eritrobupropión no se puede medir en el plasma después de una dosis única de clorhidrato de bupropión.

Los metabolitos activos son metabolizados posteriormente a metabolitos inactivos y excretados en la orina.

Los estudios *in vitro* demostraron que bupropión se metaboliza a sus principales metabolitos activos, principalmente por la CYP2B6 y, que el sistema enzimático citocromo P450 no está involucrado en la formación de la treohidroxibupropión. (ver Interacciones medicamentosas).

Bupropión e hidroxibupropión son inhibidores competitivos, relativamente débiles, de la isoenzima CYP2D6 con valores de K_i de 21 y 13,3 μM, respectivamente. En voluntarios que metabolizan ampliamente por la

isoenzima CYP2D6 la administración concomitante de bupropión y desipramina, produjo un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC de la desipramina de 2 a 5 veces, respectivamente. Este efecto tiende a permanecer por lo menos 7 días después de la última dosis de bupropión. Ya que bupropión no se metaboliza por la vía de CYP2D6, la desipramina no afecta a la farmacocinética de bupropión. Se recomienda tener cuidado cuando el clorhidrato de bupropión se administra con sustratos de la vía CYP2D6 (ver Interacciones medicamentosas). Se ha demostrado en animales que bupropión induce su propio metabolismo, después de una administración subcrónica. En humanos, no existen evidencias de inducción enzimática de bupropión e hidroxibupropión en voluntarios o pacientes que reciben las dosis recomendadas de bupropión durante 10 a 45 días. En un estudio clínico con pacientes sanos, el ritonavir (100 mg 2 veces al día) disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de bupropión en 22 % y 21 % respectivamente.

El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos de bupropión se redujeron a 0 % y 44 %. En un segundo estudio clínico con voluntarios sanos, el ritonavir (600 mg 2 veces al día) disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de bupropión en 66 % y 62 %, respectivamente. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos de bupropión se redujeron a 42% y 78 %, respectivamente. En otros estudios con pacientes sanos, el lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (2 veces al día) disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de bupropión en 57 %. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la hidroxibupropión se redujeron a 50 % y 31 %, respectivamente.

Eliminación

Después de una administración oral de 200 mg de bupropión marcada con C14 en humanos, un 87% y 10% de la dosis radiomarcada se recuperó en orina y en heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral de bupropión excretada inalterada fue sólo del 0,5%, dato que concuerda con la extensión del metabolismo de bupropión. Menos del 10% de esta dosis radiomarcada se encontró en la orina como metabolito activo. Después de la administración oral el clearance medio aparente es aproximadamente de 200l/h y la vida media de eliminación de bupropión es de aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación de la hidroxibupropión es de aproximadamente 20 horas y el área bajo la curva de la concentración plasmática de la droga versus el tiempo (ABC), en el estado de equilibrio, es de alrededor de 17 veces la de bupropión. Las vidas medias de eliminación de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente) y los valores del área bajo la curva, en el estado de equilibrio, son 8 a 1,6 veces mayores que los valores de bupropión, respectivamente. El estado de equilibrio para bupropión y sus metabolitos se alcanza dentro de los 8 días.

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación de bupropión y sus metabolitos principales puede reducirse por la función renal debilitada (ver Advertencias). En individuos con insuficiencia renal en fase terminal o insuficiencia renal de moderada a grave, la exposición a bupropión y sus metabolitos puede verse aumentada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de bupropión y sus metabolitos activos no se diferencia estadísticamente en pacientes con cirrosis leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, aunque, en esos pacientes se observó una variabilidad mayor en la farmacocinética en relación con individuos sanos. En pacientes con cirrosis hepática grave, la $C_{m\acute{a}x}$ y la ABC de bupropión fueron significativamente mayores (diferencia media de aproximadamente 70% y 3 veces respectivamente) y más variables, cuando se comparan a los valores de voluntarios sanos. El tiempo de vida media también aumentó en aproximadamente un 40 %. Para los metabolitos, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue menor (en aproximadamente 30 % a 70 %), el ABC media tendió a ser mayor (en aproximadamente 30 % a 50 %), el $T_{m\acute{a}x}$ medio se retardó (en aproximadamente 20 horas) y las vidas medias aumentaron (aproximadamente de 2 a 4 veces), cuando se compararon a los valores encontrados en pacientes sanos (ver Advertencias).

Pacientes ancianos

Los estudios farmacocinéticos en ancianos han demostrado resultados variables. Un estudio con dosis única reveló parámetros similares entre ancianos y adultos jóvenes. Otro estudio farmacocinético de dosis única y múltiple sugirió mayor acúmulo de bupropión y de sus metabolitos en estos pacientes. La experiencia clínica no identificó diferencias en la tolerabilidad a bupropión entre ancianos y pacientes más jóvenes, aunque no debería descartarse una mayor sensibilidad a este agente por acúmulo o por otras patologías sistémicas asociadas en este grupo de pacientes.

Posología y forma de administración

Tratamiento trastorno depresivo mayor

Los estudios sugieren que la exposición a bupropión puede aumentar cuando los comprimidos de liberación prolongada se toman junto con alimentos.

Adultos

La dosis única máxima de Bup® comprimidos recubiertos de liberación prolongada es de 150 mg. Bup® comprimidos recubiertos de liberación prolongada se debe administrar 2 veces al día, con intervalo mínimo de 8 horas entre las dosis.

El insomnio es un efecto adverso común, frecuentemente transitorio, que se puede reducir evitando la

administración del medicamento cerca del horario de dormir (manteniendo el intervalo mínimo de 8 horas entre las dosis) o, si clínicamente fuera indicado, por una reducción de dosis.

Tratamiento inicial

La dosis inicial es de 150 mg, administrada como dosis única diaria. Los pacientes que no responden adecuadamente a la dosis de 150 mg / día se pueden beneficiar con un aumento para la dosis de adultos habitual de 300 mg / día, administrada como 150 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 300 mg. Se observó el inicio de la acción de bupropión en el período de 14 días después del comienzo del tratamiento. El efecto antidepresivo completo del clorhidrato de bupropión puede no ser evidente hasta después de algunas semanas de tratamiento, tal como sucede con casi todos los antidepresivos.

Terapia de mantenimiento

Se considera que episodios agudos de depresión necesitan de 6 meses o más de terapia con drogas antidepresivas. El clorhidrato de bupropión (300 mg/día) ha demostrado eficacia durante tratamientos prolongados (estudios con hasta 1 año de duración).

Niños y adolescentes menores de 18 años

No está indicado el uso de clorhidrato de bupropión en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver Advertencias).

No se estableció ni la seguridad ni la eficacia de clorhidrato de bupropión comprimidos recubiertos de liberación prolongada en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos

No se puede ignorar la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos a bupropión, en este sentido, puede requerirse una reducción en la frecuencia y / o en la dosis (ver Advertencias).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Bup® comprimidos recubiertos de liberación prolongada se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a la mayor variación de la farmacocinética en pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada, se debe considerar la reducción en la frecuencia de la dosis (ver Advertencias). En los pacientes con cirrosis hepática grave, el clorhidrato de bupropión se debe utilizar con extrema cautela y la dosis no debe exceder los 150 mg en días alternados (ver Advertencias).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento en pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse con dosis y /o frecuencia reducidas, ya que bupropión y sus metabolitos tienden a acumularse en una extensión mayor que la usual en estos pacientes (ver Advertencias).

Tratamiento adyuvante en el cese del tabaquismo

Los estudios sugieren que la exposición a bupropión puede aumentar cuando los comprimidos de liberación prolongada se toman junto con alimentos.

Adultos

Tratamiento inicial: Se recomienda que el tratamiento se inicie mientras que el paciente esté todavía fumando. Es preciso establecer una fecha de interrupción programada para las dos primeras semanas de tratamiento con bupropión (preferentemente en la semana 2).

La dosis inicial es de 150 mg, administrada diariamente durante 3 días consecutivos. Luego, la misma debe aumentarse a 150 mg dos veces al día. Se debe respetar un intervalo mínimo de 8 horas entre las dosis sucesivas. La dosis única máxima no debe exceder 150 mg y la dosis diaria máxima total no debe exceder 300 mg (2 comprimidos). El insomnio es un efecto adverso común, frecuentemente transitorio, que se puede reducir evitando la administración del medicamento cerca del horario de dormir (manteniendo el intervalo mínimo de 8 horas entre las dosis) o, si se indicara clínicamente, por medio de una reducción de dosis.

El tratamiento se debe continuar durante 7 a 12 semanas.

Si el paciente no presenta un progreso significativo hasta la séptima semana de tratamiento, es improbable que deje de fumar en este intento y el tratamiento se deberá interrumpir.

Terapia de mantenimiento: La evaluación sistemática de bupropión, 300 mg/día, para la prevención de la recaída demostró que el tratamiento, durante un máximo de un año fue bien tolerado y eficaz.

Como muchos pacientes que intentan dejar de fumar experimentan muchas recaídas, la decisión de continuar el tratamiento por períodos mayores a 12 semanas debe estudiarse individualmente, considerándose los eventuales beneficios para el paciente que desea abstenerse del humo.

Combinación de tratamiento con clorhidrato de bupropión y el sistema transdérmico de nicotina (STN)

La combinación del tratamiento de clorhidrato de bupropión y el STN puede prescribirse para la interrupción del hábito de fumar. No hay necesidad de ajuste de la dosis cuando el medicamento se utiliza en asociación con sistemas transdérmicos de nicotina (ver Advertencias). El médico debe leer la información del prospecto de ambos medicamentos antes de indicar su combinación. Se recomienda, en pacientes tratados con la combinación de clorhidrato de bupropión y STN, el monitoreo de la presión arterial para detectar un eventual pico hipertensivo relacionado con el tratamiento.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se estableció ni la seguridad ni la eficacia de clorhidrato de bupropión comprimidos recubiertos de liberación prolongada en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos

No se puede ignorar la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos a bupropión, en este sentido, puede requerirse una reducción en la frecuencia y / o en la dosis (ver Advertencias).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

El clorhidrato de bupropión debe ser utilizado con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la mayor variación de la farmacocinética en pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada, se debe considerar la reducción en la frecuencia de la dosis (ver Advertencias). En los pacientes con cirrosis hepática grave, el clorhidrato de bupropión se debe utilizar con extremo cuidado y la dosis no debe exceder los 150 mg en días alternados (ver Advertencias).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento en pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse con dosis y/o frecuencias reducidas, ya que bupropión y sus metabolitos tienden a acumularse en una extensión mayor que la usual en estos pacientes (ver Advertencias).

Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida al clorhidrato de bupropión y /o a los demás componente de la formulación.

Bupropión está contraindicado para pacientes con diagnóstico de epilepsia o de otros trastornos convulsivos y diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que se observó una alta incidencia de convulsiones en estos pacientes cuando se administró bupropión.

El clorhidrato de bupropión no se debe administrar en pacientes tratados con cualquier otro medicamento que contenga bupropión, ya que la incidencia de convulsiones es dependiente de la dosis. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) o del uso asociado de bupropión dentro de los 14 días después de la interrupción del tratamiento con IMAOs.

El clorhidrato de bupropión está contraindicado en pacientes en proceso de discontinuación abrupta del uso de sedantes u alcohol.

Advertencias y precauciones

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el trastorno depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación deberá ser reducida lo más rápido posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Bup® comprimidos recubiertos de liberación prolongada no debe utilizarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan bupropión.

Convulsiones

La dosis recomendada de clorhidrato de bupropión no debe excederse ya que el riesgo de convulsiones es dependiente de la dosis. La incidencia de convulsiones con el clorhidrato de bupropión en dosis mayores al 300 mg/día es aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de convulsión proveniente del uso de bupropión parece estar fuertemente asociado a la presencia de factores predisponentes. Por lo tanto el clorhidrato de bupropión debe administrarse con extrema precaución en pacientes con una o más condiciones predisponentes que puedan bajar el umbral convulsivo.

Además, los cuidados se deben redoblar en circunstancias clínicas asociadas al aumento del riesgo de convulsiones. Tales circunstancias incluyen abuso de alcohol o sedantes (ver Contraindicaciones), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anorexígenos.

El clorhidrato de bupropión se debe discontinuar y no debe reiniciarse en pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

El clorhidrato de bupropión debe suspenderse inmediatamente en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (ver Reacciones adversas). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden permanecer, aún después de la suspensión del medicamento, y deben proveer un monitoreo clínico adecuado.

Insuficiencia hepática

En el hígado, bupropión se metaboliza ampliamente en metabolitos activos que serán posteriormente metabolizados. No existe diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de bupropión en pacientes con cirrosis hepática moderada y voluntarios sanos, aunque, los niveles plasmáticos de bupropión presentaron mayor variabilidad entre pacientes individuales. Por lo tanto, el clorhidrato de bupropión se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y debe considerarse una reducción en la frecuencia de las dosis en individuos con cirrosis hepática leve a moderada (ver Posología y Propiedades farmacocinéticas). El clorhidrato de bupropión debe utilizarse con extremo cuidado en pacientes con cirrosis hepática grave. En estos individuos se deberá reducir la frecuencia de las dosis, ya que pueden mostrar niveles sanguíneos sustancialmente aumentados de bupropión, pudiendo ocurrir un acúmulo de esta sustancia en una extensión mayor que la usual (ver Posología y Propiedades farmacocinéticas).

Todos los pacientes con insuficiencia hepática deben monitorearse debido a las posibilidades de efectos adversos, que pueden indicar altos niveles de la droga o de sus metabolitos, como insomnio, boca seca y convulsiones.

Insuficiencia renal

Luego del pasaje por el hígado bupropión se metaboliza y los metabolitos activos son excretados por los riñones. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal deben iniciar el tratamiento con dosis y/o frecuencia reducida, ya que bupropión y sus metabolitos tienden a acumularse en una extensión mayor que la habitual en estos individuos (ver Propiedades farmacocinéticas). El paciente debe monitorearse cuidadosamente en lo referido a las posibles reacciones adversas (por ejemplo: insomnio, boca seca y convulsiones), que pueden indicar altos niveles de la droga o de sus metabolitos.

Pacientes ancianos

La experiencia clínica con bupropión no demostró ninguna diferencia en la tolerabilidad entre ancianos y otros individuos, aunque no se puede ignorar la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos al bupropión, por esto pueden necesitar una reducción del dopaje y/o de la frecuencia de las dosis (ver Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes menores de 18 años

El tratamiento con antidepresivos está asociado con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas en niños y adolescentes con depresión mayor y otros desórdenes psiquiátricos.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos

Los pacientes con depresión pueden experimentar un agravamiento de los síntomas depresivos y/o la aparición de ideas y comportamientos suicidas (suicidalidad), estén o no tomando medicamentos antidepresivos. Este riesgo persiste hasta que ocurra una remisión significativa. Como hay posibilidades de que no ocurra mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben monitorearse rigurosamente para detectar el agravamiento clínico (que incluya el desarrollo de nuevos síntomas) y suicidalidad, principalmente al inicio de un ciclo de tratamiento o en las ocasiones de cambio de dosis, sean ellas aumentos o disminuciones. Según la experiencia clínica general con todos los tratamientos antidepresivos, el riesgo de un suicidio puede elevarse en los estadios iniciales de recuperación. Los pacientes con antecedentes de comportamiento y pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos individuos que exhiben grado más significativo de ideación suicida antes del inicio de la terapia corren mayor riesgo de pensamientos suicidas y deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento. Adicionalmente se realizó un metanálisis de un estudio clínico controlado con placebo que utilizó drogas antidepresivas en adultos con trastorno depresivo mayor. Ese análisis con pacientes menores de 25 años de edad demostró un aumento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas asociados al uso de antidepresivos en comparación con el placebo. Se debe alertar a los pacientes (y las personas que los cuidan) sobre la necesidad de estar atentos a cualquier agravamiento de su enfermedad (que incluye desarrollo de nuevos síntomas) y/o aparición de ideación/comportamiento suicida o pensamientos sobre herirse a sí mismo, en caso que los mismos surgieran se necesitará buscar asistencia médica

inmediatamente.

Se debe reconocer que el inicio de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría estar relacionada con la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (ver síntomas neuropsiquiátricos que incluyen manía y trastorno bipolar y Reacciones adversas).

Es preciso considerar la alteración del régimen terapéutico, así como la posible discontinuación de la medicación en pacientes que presentan agravamiento clínico (que incluye desarrollo de nuevos síntomas) y/o aparición de ideas y comportamiento suicidas, especialmente si estos síntomas fueran graves, abruptos en el inicio o no formaban parte de los síntomas presentados por el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos que incluyen manía y trastorno bipolar

Se relataron síntomas neuropsiquiátricos (ver reacciones adversas) en particular, se observaron síntomas psicóticos y maníacos principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial del trastorno bipolar. En general, se considera (aunque esto no haya sido establecido por estudios controlados) que tratar este episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto maníaco en pacientes que corren riesgo de presentar trastorno bipolar. Los datos clínicos limitados sobre el uso de bupropión en combinación con estabilizadores del humor en individuos con antecedentes de trastorno bipolar sugieren bajo índice de cambio para manía. Antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes para determinar si corren riesgo de presentar trastorno bipolar. Esta evaluación debe englobar un histórico psiquiátrico detallado, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Es limitada la experiencia clínica con el uso de bupropión para tratar la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. Se debe tener cuidado en el uso de clorhidrato de bupropión en estos pacientes.

Sin embargo, bupropión generalmente es bien tolerado en estudios sobre interrupción del tabaquismo en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (ver Estudios clínicos).

Presión arterial

En un estudio que incluyó individuos no deprimidos (que incluyó fumadores y no fumadores) con hipertensión en estadio I no tratado, bupropión no produjo efecto estadísticamente significativo sobre la presión arterial. Sin embargo, se recibieron relatos espontáneos (algunas veces graves) de aumento de la presión arterial (ver Interacciones medicamentosas).

Embarazo y lactancia

No se estableció la seguridad del uso de bupropión en el embarazo humano.

Se debe considerar la administración de bupropión durante el embarazo solamente si los efectos benéficos esperados fueran mayores que los riesgos potenciales. En un estudio retrospectivo en el que se evaluaron datos secundarios de un programa de gerenciamiento de salud (n= 7005 bebés) se verificó la frecuente de malformaciones congénitas (2,3 %) o malformaciones cardiovasculares (1.1 %) en bebés de gestantes en el primer trimestre del embarazo que hicieron uso de bupropión (n= 1213 bebés) comparado con pacientes que hicieron uso de antidepresivos durante el primer trimestre (n = 4747 bebés; 2.3 % de malformaciones congénitas y 1.1 % de malformaciones cardiovasculares) o bupropión usada después del 1° trimestre (n= 1049 bebés, 2.2 % y 1 % respectivamente).

La evaluación de estudios en animales no indicó efectos perjudiciales directos o indirectos en relación al desarrollo embrio-fetal en el curso de la gestación o en el desarrollo pre y post natal. Un estudio de fertilidad en ratas demostró evidencias de alteraciones en la fertilidad. Se demostró que bupropión y sus metabolitos son excretados por la leche materna, por lo tanto, debido a las potenciales reacciones adversas, se recomienda que las madres que estén recibiendo tratamiento con clorhidrato de bupropión no amamenten.

Categoría de riesgo B en el embarazo

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

Efectos en la capacidad de conducir y operar máquinas

Como ocurre con otras sustancias que actúan en el sistema nervioso central, bupropión puede afectar la capacidad para desarrollar tareas que requieren raciocinio, orientación u otras habilidades cognitivas. De esta forma, los pacientes deben tener cuidado al conducir u operar máquinas hasta que estén seguros de que el clorhidrato de bupropión no afectó adversamente su desempeño.

Uso en ancianos, niños y otros grupos de riesgo

Niños

No se estableció ni la seguridad ni la eficacia del clorhidrato de bupropión comprimidos recubiertos de liberación prolongada en pacientes menores de 18 años.

Personas con edad avanzada (arriba de 65 años)

La experiencia clínica no identificó diferencias en la tolerabilidad a bupropión entre ancianos y pacientes más jóvenes, aunque no debería descartarse una mayor sensibilidad a este agente por acúmulo o por otras patologías sistémicas asociadas en este grupo de pacientes.

Otros

En un estudio con voluntarios sanos, no se observó ningún efecto clínicamente significativo de los comprimidos de liberación prolongada de bupropión (450 mg / día) en el intervalo de QTcF después de 14 días de tratamiento.

Interacciones medicamentosas

Las alteraciones fisiológicas resultantes del cese del tabaquismo per se, con o sin tratamiento con clorhidrato de bupropión, pueden influenciar la farmacocinética de ciertas drogas usadas concomitantemente.

Bupropión se metaboliza en su principal metabolito activo, la hidroxibupropión, sobre todo a través del citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver Propiedades farmacocinéticas). Se debe tener cuidado al administrar clorhidrato de bupropión concomitantemente con drogas que afectan la isoenzima CYP2B6, tales como la orfenadrina, la ciclofosfamida, la isofosfamida, la ticlopidina y el clopidogrel. Aunque bupropión no sea metabolizada por la isoenzima CYP2D6, estudios *in vitro* con P450 en humanos demostraron que bupropión y la hidroxibupropión son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio de farmacocinética en humanos, la administración de bupropión aumentó los niveles plasmáticos de la deipramina. Este efecto se mantuvo por lo menos durante 7 días después de la última dosis de bupropión. Por este motivo, se debe incidir la terapia concomitante con drogas predominantemente metabolizadas por esta isoenzima (tales como betabloqueantes, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) con la dosis inferior, según el rango terapéutico de esta medicación. Si se adicionara el clorhidrato de bupropión al tratamiento en pacientes que ya estén recibiendo drogas metabolizadas por la isoenzima CYP2D6, se debe considerar la reducción de la dosis de la medicación original, particularmente para aquellas medicaciones con estrecho índice terapéutico (ver propiedades farmacocinéticas).

A pesar de que el citalopram no es primariamente metabolizado por el CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó el C_{máx} y el ABC del citalopram en 30 % y 40 % respectivamente. En virtud del extenso metabolismo de bupropión, la co-administración de agentes reconocidamente inductores del metabolismo (tales como la carbamazepina el fenobarbital o la fenitoína) puede afectar su actividad clínica. En una serie de estudios clínicos con pacientes sanos, el ritonavir (100 mg dos veces al día, o 600 mg dos veces al día), o el ritonavir 100 mg asociado al lipona Bir 400 mg dos veces al día, redujeron la exposición de bupropión y de sus principales metabolitos de manera dosis dependiente en aproximadamente 20 % a 80 %. Se cree que eso ocurre debido a la inducción del metabolismo de bupropión. Los pacientes que estén recibiendo el ritonavir pueden necesitar dosis mayores de bupropión, pero no se debe exceder la máxima dosis recomendada. A pesar de no haber estudios clínicos que identifiquen las interacciones farmacocinéticas entre bupropión y el alcohol, existen raros relatos de eventos neuropsiquiátricos adversos o de reducción de la tolerancia alcohólica en pacientes que hacen uso de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. El consumo de alcohol durante el tratamiento debe ser minimizado o evitado. Los datos clínicos limitados sugieren mayor incidencia de reacciones adversas neuropsiquiátricas en pacientes que recibieron bupropión concomitantemente con levodopa o amantadina. Se recomienda precaución en la administración de clorhidrato de bupropión en pacientes que estén recibiendo 1 de estos 2 fármacos.

Las dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis única de lamotrigina en 12 individuos y mostraron apenas un ligero aumento en el ABC de lamotrigina glucurónido.

El uso concomitante de Bup® con sistemas transdérmicos de nicotina (STN) puede provocar la elevación de la presión sanguínea.

Los estudios sugieren que la exposición a bupropión se puede aumentar cuando los comprimidos de liberación prolongada se toman con los alimentos

Reacciones adversas

Los datos proporcionados a continuación proveen información sobre las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos, listados por sistema orgánico. Las reacciones adversas están organizadas por frecuencia, usándose la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10.000$). Los eventos muy comunes, comunes y no comunes fueron determinados a partir de estudios clínicos. Las reacciones adversas identificadas por medio de la farmacovigilancia post-comercialización son consideradas muy raras.

Trastornos del sistema inmune

Común: anorexia. *No común:* pérdida de peso. *Muy raro:* trastornos en la glucosa sanguínea.

Trastornos psiquiátricos

Muy común: insomnio. *Común:* agitación, ansiedad. *No común:* depresión, confusión mental. *Muy raro:* agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, sueños extraños, despersonalización, delirio, paranoia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza. *Común:* temblor, vértigo, trastornos del paladar. *No común:* Trastornos en la concentración. *Raros:* convulsiones (ver Advertencias). *Muy raro:* distonía, ataxia, parkinsonismo, alteraciones en la coordinación motriz, alteraciones de la memoria, parestesias, síncope.

Trastornos oculares

Común: trastornos de la visión.

Trastornos en el oído / laberinto

Común: Acúfenos (Zumbidos).

Trastornos cardíacos

No común: taquicardia. *Muy raros:* palpitaciones.

Trastornos vasculares

Común: aumento de la presión sanguínea (en algunos casos grave), calor y rubor. *Muy raros:* vasodilatación, hipotensión postural.

Trastornos gastrointestinales

Muy común: boca seca, trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos. *Comunes:* dolor abdominal, constipación.

Trastornos hepato biliares

Muy raros: elevación en el nivel de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: rash, prurito, sudoración. *Muy raros:* eritema multiforme, síndrome de Stevens – Johnson (ver Trastornos del sistema inmune)

Trastornos del músculo esquelético y del tejido conjuntivo

Muy raros: movimientos involuntarios

Trastornos del sistema urinario

Muy raros: aumento de la frecuencia de micción o retención urinaria.

Trastornos generales

Comunes: fiebre, dolor en el pecho, astenia

Sobredosificación

Se describieron casos de ingestión aguda de dosis hasta 10 veces mayores que las dosis terapéuticas máximas. Además de los eventos descritos en el ítem Reacciones adversas, la sobredosis ha ocasionado síntomas que incluyen somnolencia, reducción del nivel de conciencia y alteraciones del ECGs, tales como Trastornos de conducción (que incluyen prolongamiento del intervalo QRS) y arritmias.

Tratamiento: En caso de una sobredosis se debe hospitalizar al paciente. Se debe monitorear el ECG y señales vitales. Es necesario asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas. También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce ningún antídoto específico para bupropión. El gerenciamiento futuro se debe realizar de acuerdo con las indicaciones clínicas y las recomendaciones del centro de toxicología de referencia, cuando esté disponible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentaciones

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Modo de conservación y almacenamiento

Este producto se debe conservar en su envase original, a temperatura ambiente (temperatura entre 15°C y 30°C) y protegido de la humedad.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.
NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.702.

Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

País de procedencia: Brasil.

Elaboración hasta granel: **EUROFARMA LABORATORIOS S.A.**

Rodovia Presidente Castelo Branco Km 35,6. Itapevi, San Pablo, Brasil.

Acondicionamiento primario y secundario:

EUROFARMA ARGENTINA S.A.

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

C.P.: B1751AAP. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (54-11) 4003-6400.

Fecha de última revisión: Mayo 2012.