

**REF: MT341022/12**

**REG. ISP N° F-3670/10**

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON**

**COPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Anfebutamona Clorhidrato (Bupropion) 150 mg

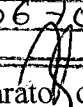
Excipientes c.s.p.

Excipientes: hipromelosa 2208, lactosa monohidrato, polividona K-30, estearato de magnesio, colorante FD&C amarillo N° 5, colorante FD&C amarillo N° 6, behenato de glicerilhipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, polisorbato 80, colorante FD&C amarillo N° 5.

**FARMACOLOGÍA**

Bupropión es un antidepresivo tipo aminoketona, químicamente no relacionado con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros agentes antidepresivos conocidos. La estructura química relativamente sencilla de bupropión, que se asemeja a la del dietilpropion, se traduciría en una buena absorción sistémica tras la administración oral.

En modelos animales predictivos, bupropión ha demostrado tener actividad antidepresiva. También ha demostrado ser farmacológica y bioquímicamente distinto de todos los otros antidepresivos disponibles. Carece de actividad anticolinérgica, no es simpaticomimético, y es por lo menos 10 veces más débil como depresor cardiaco que los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, el mecanismo exacto de acción no está claro, se ha sugerido que su acción implica efectos sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS
27 JUN 2012
N° Ref.: <u>MT 341022/12</u>
N° Registro: <u>F-3670/10</u>
Firma Profesional: 

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**REF: MT341022/12**

**REG. ISP N° F-3670/10**

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

**MECANISMO DE ACCIÓN**

Bupropión es un inhibidor de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina; no inhibe a la monoamino oxidasa; o la recaptación de serotonina. Si bien el mecanismo de acción del bupropión, al igual que ocurre con otros antidepresivos, es desconocido, se presume que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Estudios en ratas indican que bupropión afecta preferentemente a norepinefrina en las neuronas del locus coeruleus. En los seres humanos, este efecto puede estar mediado por hidroxibupropión que actuaría inhibiendo el transportador de norepinefrina.

El mecanismo de acción de bupropión como coadyuvante para dejar de fumar es desconocido. Se presume que esta acción está mediada por un mecanismo noradrenérgico y/o dopaminérgico.

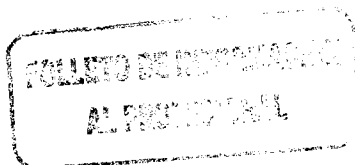
**PERFIL FARMACOCINÉTICO**

**Absorción.**

Tras la administración oral, bupropión se absorbe rápidamente obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas, la biodisponibilidad absoluta no ha sido determinada, sin embargo, parece que sólo una pequeña proporción de la droga administrada por vía oral alcanza la circulación sistémica como droga inalterada. La administración junto con los alimentos aumenta la Cmax y AUC de bupropión en un 11% y un 17%, respectivamente, estos cambios no originan efectos clínicamente significativos. Se puede apreciar la respuesta inicial al tratamiento a las 4 semanas en el caso del tratamiento de la depresión y al cabo de 1 a 2 semanas en el caso del tratamiento para dejar de fumar.

**Distribución**

Bupropion posee una unión a proteínas plasmáticas de un 84%, similar grado de unión presenta el metabolito hidroxibupropión, mientras que el grado de unión a proteínas del



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

metabolito treohidrobupropion es aproximadamente la mitad del observado con bupropion.

Las concentraciones del fármaco en el cerebro son 10 a 25 veces mayores que en el plasma. Posee una vida media de distribución de 3 a 4 horas y un volumen de distribución de 19 a 21 L/kg. El volumen de distribución de bupropion no fue diferente entre los adolescentes fumadores y no fumadores, pero fue significativamente mayor en las mujeres adolescentes que en los varones adolescentes.

**Metabolismo**

Bupropion se metaboliza extensamente en el hígado. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos: hidroxibupropión, formado por la hidroxilación de bupropión, y los amino-isómeros del alcohol treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, producto de la reducción del grupo carbonilo.

Hallazgos in vitro sugieren que el citocromo P450IIB6 (CYP2B6) es la principal isoenzima implicada en la formación de hidroxibupropión. Se ha demostrado en ratones que hidroxibupropión posee la mitad de la potencia antidepressiva de bupropión, mientras que treohidrobupropion y eritrohidrobupropion son 5 veces menos potentes que bupropion. Esto puede tener alguna importancia clínica ya que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son tanto o más altas que las de bupropión.

Debido a que bupropión se metaboliza ampliamente, existe el potencial de interacciones con otros fármacos, en particular con aquellos agentes que se metabolizan en el citocromo P450IIB6 (CYP2B6) y P450IID6 (CYP2D6).

Tras una dosis única en seres humanos, las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropión son detectables aproximadamente a las 6 horas después de la administración de bupropion. Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropión son aproximadamente 10 veces más altas que las del fármaco original al estado de equilibrio.

El tiempo de vida media de hidroxibupropión es de aproximadamente 20 ( $\pm$  5) horas, y su



**REF: MT341022/12**

**REG. ISP N° F-3670/10**

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

AUC al estado de equilibrio es de aproximadamente 17 veces la de bupropión.

Las vidas medias de eliminación de los metabolitos eritrohidrobupropion y treohidrobupropion son más largas, 33 ( $\pm$  10) y 37 ( $\pm$  13) horas, respectivamente, y las AUC al estado de equilibrio son 1,5 y 7 veces mayores que la de bupropión, respectivamente.

**Excreción**

El 87% y 10% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. Sin embargo, la fracción de dosis oral de bupropion que se excreta sin cambios fue de sólo un 0,5%, un hallazgo compatible con el extenso metabolismo hepático que sufre bupropión.

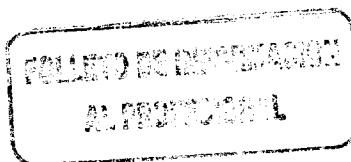
**Farmacocinética en poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se pueden apreciar diferencias no estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se puede apreciar una mayor variabilidad en algunos parámetros farmacocinéticos de bupropion (AUC, Cmax y Tmax) y sus metabolitos activos ( $t_{1/2}$ ). En pacientes con cirrosis hepática grave, la Cmax y el AUC de bupropion fueron sustancialmente mayores (aproximadamente un 70% más y 3 veces mayor, respectivamente) y el tiempo de vida media promedio de bupropión fue más largo (29 horas en pacientes con cirrosis hepática grave, frente a 19 horas en sujetos sanos). Para el metabolito hidroxibupropión, la Cmax promedio fue de aproximadamente un 69% más baja. Para la combinación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, la Cmax media fue de aproximadamente un 31% más baja. El AUC aumentó aproximadamente 1.5 veces para hidroxibupropión y alrededor de 2.5 veces para treo / eritrohidrobupropion.

Pacientes con alteraciones renales:

Hay información limitada sobre la farmacocinética de bupropion en pacientes con insuficiencia renal. Una comparación entre sujetos normales y pacientes con insuficiencia renal terminal demostró que el AUC de hidroxibupropión y treohidrobupropion eran un 2,3



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

y 2.8 veces más altas que en los pacientes con insuficiencia renal.

Al comparar sujetos normales y pacientes con moderada a grave insuficiencia renal (TFG  $30,9 \pm 10,8$  ml / min) se puede apreciar un aumento aproximado en el área bajo la curva de bupropión de 2 veces el valor en sujetos normales. Mientras que los niveles de los metabolitos hidroxibupropión y treo/eritrohidrobupropion fueron similares en los 2 grupos. La eliminación de bupropion y/o sus principales metabolitos puede estar reducida en pacientes con insuficiencia renal.

**Pacientes con disfunción ventricular izquierda:**

Estudios en pacientes con depresión y disfunción ventricular izquierda (antecedentes de ICC o una hipertrofia cardiaca), no evidenciaron ningún efecto sobre la farmacocinética de bupropion o sus metabolitos, en comparación con voluntarios sanos.

**Edad:**

Los efectos de la edad en la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos no han sido totalmente establecidos, sin embargo distintos estudios no revelan ninguna relación entre la edad (18 a 83 años) y la concentración plasmática de bupropion. Se ha demostrado que el volumen de distribución de bupropión y sus metabolitos en pacientes ancianos fue similar a la de los sujetos jóvenes. Estos datos sugieren que la edad no causa efectos importantes sobre las concentraciones de bupropion, sin embargo, se ha sugerido que los ancianos tienen mayor riesgo de acumulación de bupropion y sus metabolitos.

**Género:**

Un estudio no reveló diferencias en los parámetros farmacocinéticos de bupropion relacionadas con el sexo.

**Fumadores:**

Tras la administración oral de una única dosis de 150 mg de bupropion, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la Cmax, la vida media, Tmáx, AUC o clearance de bupropión o sus metabolitos entre fumadores y no fumadores.



PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
150 mg

**INDICACIONES CLÍNICAS**

- Indicado para el tratamiento de la depresión.
- Indicado como coadyuvante en el tratamiento para el abandono del hábito del tabaquismo.

**CONTRAINDICACIONES**

Bupropión está contraindicado en pacientes que presenten trastorno convulsivo.

La incidencia de crisis convulsivas relacionadas con bupropion es dependiente de la dosis.

Bupropion está contraindicado en pacientes con bulimia o anorexia nerviosa, debido a que se observó una mayor incidencia de convulsiones en este tipo de pacientes tratados con bupropión.

Bupropion está contraindicado en aquellos pacientes que han suspendido de manera abrupta del consumo de alcohol o tratamiento con sedantes (incluidas las benzodiazepinas).

La administración concomitante de bupropion e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) está contraindicada. Por lo menos deben transcurrir 14 días entre la interrupción de la administración de un inhibidor de la MAO y el inicio del tratamiento con bupropion.

Bupropion está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

**PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS**

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4.400 niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años, se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimiento de ideas suicidas; se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento en su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o a quienes estén a cargo de los pacientes para reportar inmediatamente al medico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por si mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque



PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONALBUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA150 mg

estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con desorden depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos, los estudios controlados contra placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años de edad e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 295 estudios de corto plazo (2 meses promedio) con 11 antidepresivos en mas de 77,000 pacientes) en adultos con desorden depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos, hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, sin embargo se observó una tendencia hacia el incremento de dicho riesgo en los adultos mas jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo desorden depresivo mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con el placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etarios y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

**Tabla 1:** *Diferencia en número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes adultos tratados con antidepresivos*

Rango de edad	Incremento de suicidabilidad; drogas versus placebo
< 18 años	14 casos adicionales
18 – 24 años	5 casos adicionales
25 – 64 años	1 caso menos



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

> 65 años	6 casos menos
-----------	---------------

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos suicidios en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del rol del antidepresivo en dichos suicidios.

Graves eventos neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, ideación suicida, intento de suicidio, suicidio, delirio, alucinaciones, psicosis, problemas de concentración, paranoia y confusión, se han notificado en pacientes tratados con bupropion. En algunos casos estos síntomas desaparecieron al reducir la dosis y/o retirar el medicamento. Algunos de estos casos se han visto complicados debido a síntomas de abstinencia por nicotina en los pacientes que dejaron de fumar. El estado depresivo puede ser un síntoma de abstinencia a nicotina.

Rara vez la ideación suicida, se ha reportado en fumadores que intentan dejar de fumar. Sin embargo, algunos de estos síntomas también han ocurrido en pacientes tratados con bupropion que continuaban fumando.

Todos los pacientes tratados con bupropión, que están dejando el hábito de fumar, deben ser observados con el fin de detectar posibles síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo cambios en el comportamiento, hostilidad, agitación, depresión, y otros eventos relacionados como cambios en la manera de pensar, cambios en la conducta o el intento suicida. Estos síntomas, así como el empeoramiento de alguna enfermedad psiquiátrica pre-existente y los pensamientos suicidas, se han notificado en algunos pacientes que estaban en tratamiento para dejar de fumar tomando bupropión. La mayoría de los síntomas informados fueron durante el tratamiento con bupropion, pero algunos fueron después de la suspensión del tratamiento.

Los beneficios para la salud al dejar de fumar son inmediatos y sustanciales, de manera que los riesgos del uso de bupropión para dejar de fumar deben ser sopesados frente a los beneficios de su uso. Bupropión ha demostrado aumentar la probabilidad de abstinencia de fumar en comparación con placebo.



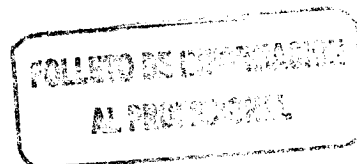
**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA****150 mg**

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree en general que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio maniaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Los antidepresivos pueden precipitar episodios maniacos en pacientes con trastorno bipolar durante la fase depresiva de la enfermedad y puede activar la psicosis latente en pacientes susceptibles. El tratamiento con bupropión puede implicar riesgos similares. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de algún trastorno bipolar.

Se ha asociado la administración de bupropión con la aparición de convulsiones en relación dosis dependiente. El riesgo de convulsiones también está relacionado con los factores de riesgo que presente el paciente (historia de trauma encéfalo craneano o convulsiones previas, tumor del sistema nervioso central o cirrosis hepática severa), la realidad clínica del paciente (abuso de alcohol o sedantes incluidas las benzodiazepinas, la adicción a los opiáceos, cocaína o estimulantes, el uso de estimulantes y anorexígenos OTC, pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina.) y los tratamientos concomitantes que posee el paciente (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides). Estos factores deben ser considerados al momento de iniciar el tratamiento con bupropión en los pacientes. Bupropion deberá ser interrumpido y no se reiniciara la terapia en aquellos pacientes que hayan experimentado una crisis convulsiva durante el tratamiento con bupropión.

Los pacientes pueden experimentar agitación, ansiedad e insomnio producto del tratamiento con bupropión. Los pacientes pueden experimentar ganancia o pérdida de peso durante el tratamiento.

Raros casos de reacciones anafilácticas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson se han reportado tras la administración de bupropión, estas reacciones se caracterizan por la aparición de síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea. El paciente deberá dejar el tratamiento con bupropión y consultar a un médico si llega a experimentar reacciones alérgicas o anafilácticas durante el tratamiento (por ejemplo, erupción cutánea, prurito, urticaria, dolor de pecho, edema o dificultad para respirar. Artralgias, mialgias y fiebre con erupciones cutáneas son otros síntomas de hipersensibilidad tardía que han sido



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

reportados tras la administración de bupropión).

Se han informado casos de hipertensión, algunos graves que requirieron tratamiento de emergencia, en pacientes tratados con bupropión o con combinaciones terapéuticas de reemplazo de nicotina. Estos eventos se han observado en pacientes con y sin evidencia de hipertensión arterial preexistente.

Se debe administrar con precaución a pacientes con historial reciente de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca inestable, bupropión se ha asociado con un aumento de la presión arterial en posición supina, en pacientes con ICC.

Usar con precaución en pacientes con cirrosis hepática (incluidos los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada) o insuficiencia hepática. En estos pacientes, se sugiere reducción de la frecuencia de administración y/o una disminución en la dosis.

Bupropión debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal; una reducción en la frecuencia de administración y/o una disminución de la dosis debe considerarse; ya que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en mayor medida de lo habitual producto de la insuficiencia renal. El paciente debe ser monitorizado estrechamente, para identificar los posibles efectos adversos producto de los altos niveles de la droga o de sus metabolitos.

**EMBARAZO Y LACTANCIA**

*Embarazo* Categoría C. Estudios en animales no muestran evidencia clara de actividad teratogénica tras la administración de bupropión en distintas especies de animales; sin embargo, en conejos se aprecia un ligero aumento de malformaciones fetales y variaciones óseas.

En mujeres que se encuentran en el tercer trimestre de gestación, el uso de bupropión incrementa en 6 veces el riesgo natural de que el recién nacido sufra de hipertensión pulmonar persistente.



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA****150 mg**

El uso de bupropión durante el embarazo sólo se justifica si los beneficios potenciales de la terapia justifican los posibles riesgos que corre el feto.

**Lactancia:** Bupropion y sus principales metabolitos se distribuyen en la leche materna, por ende se recomienda no utilizar en mujeres que dan de mamar.

**REACCIONES ADVERSAS**

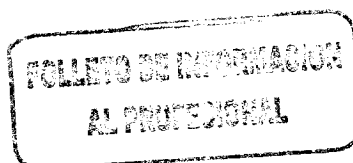
Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento ocurrieron en menos del 1% de los pacientes estudiados con dosis de 300 a 400 mg por día. Las reacciones adversas que produjeron la suspensión de la terapia fueron: prurito, náuseas, agitación y migraña.

Las reacciones adversas comúnmente observadas durante el tratamiento con bupropion son: anorexia, sequedad bucal, sudoración, tinitus, prurito; estas reacciones se suscitaron en pacientes tratados con 300 mg de bupropión liberación prolongada por día. Por otra parte son comunes la aparición de dolor abdominal, agitación, ansiedad, mareos, sequedad bucal, insomnio, mialgias, náuseas, palpitaciones, faringitis, sudoración, tinitus y cambios en la frecuencia urinaria con tratamientos de 400 mg por día de bupropión de liberación prolongada.

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas con incidencias mayores al 1 % en pacientes tratados con bupropion de liberación prolongada.

**TABLA N° 1: Reacciones adversas producto de los ensayos con bupropion**

Reacción adversa	Bupropion de liberación prolongada 300 mg/día (n = 376)	Placebo (n = 385)
Cefalea	26%	23%
Infección	8%	6%
Dolor abdominal	3%	2%



PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONALBUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA150 mg

Astenia	2%	2%
Dolor de pecho	3%	1%
Dolor	2%	2%
Fiebre	1%	—
Palpitaciones	2%	2%
Escalofríos	1%	—
migraña	1%	1%
Sofocos	1%	1%
Sequedad de boca	17%	7%
Nausea	13%	8%
Constipación	10%	7%
Diarrea	5%	6%
Anorexia	5%	2%
Vómitos	4%	2%
Disfagia	0%	0%
Mialgia	2%	3%
Artralgia	1%	1%
Artritis	0%	0%
Espasmos musculares	1%	—
Insomnio	11%	6%
Mareos	7%	5%
Agitación	3%	2%
Ansiedad	5%	3%
Tremor	6%	1%
Nerviosismo	5%	3%
Somnolencia	2%	2%
Irritabilidad	3%	2%
Disminución de la memoria	—	1%
Parestesias	1%	1%
Estimulación del SNC	2%	1%
Sinosis	6%	2%
Resaca	3%	1%
Resaca de la tos	3%	1%

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONALBLIXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA150 mg

Prurito	2%	2%
Urticaria	2%	0%
Tinitus	6%	2%
Desnaturalización del gusto	2%	—
Visión borrosa o diplopía	3%	2%
Cambios en la frecuencia Urinaria	2%	2%
Urgencia urinaria	-	0%
Hemorragia vaginal	0%	—
Infección del tracto urinario	1%	—

*Fuente: Monografía producto original para el principio activo bupropión, publicado por la FDA con fecha 1 de julio del 2009*

Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes tratados con 300 ó 400 mg/día bupropión de liberación prolongada, pero con una frecuencia igual o menor que el grupo placebo, fueron: sueños anormales, lesión accidental, acné, aumento del apetito, dorsalgia, bronquitis, dismenorrea, dispepsia, flatulencia, estado gripal, hipertensión, cervicalgia, rinitis.

Otros eventos adversos han sido reportados tras la administración de bupropión como reacciones adversas poco frecuentes: escalofríos, edema facial, dolor musculo-esquelético dorsal, fotosensibilidad, hipotensión postural, hemorragia cerebral, taquicardia, vasodilatación, función hepática anormal, bruxismo, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, aumento de la salivación, ictericia, úlceras bucales, estomatitis, sed, equimosis, edema, edema periférico, calambres en las piernas, trastornos en la coordinación, disminución de la libido, despersonalización, disforia, labilidad emocional, hostilidad,

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

hipercinesia, hipertonía, hiperestesia, vértigo, alteraciones visuales, sensación de ojo seco, impotencia, poliuria, y el trastorno de la próstata.

Eventos adversos considerados de rara incidencia son malestar general, síncope, edema de lengua, amnesia, ataxia, hipomanía, broncoespasmo y erupción maculopapular.

Durante la experiencia post comercialización se observó acinesia, agresión, afasia, coma, suicidio, delirio, alucinaciones, disartria, discinesia, distonía, disforia, síndrome extrapiramidal, alucinaciones, hipocinesia, aumento de la libido, reacción maníaca, neuralgia, neuropatía, ideación paranoide, agitación, intento de suicidio, discinesia tardía, neumonía, alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, hirsutismo, hiperglicemia, hipoglicemia, síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia, alteración del TP y/o INR (asociados con complicaciones hemorrágicas o trombóticas, cuando se asoció bupropión junto con warfarina), glucosuria, rigidez muscular, rabdomiolisis, debilidad muscular, artralgias, mialgias, síntomas sugestivos de hipersensibilidad retardada, hipoacusia, diplopía, aumento de la presión intraocular, midriasis, alteraciones en la eyaculación, cistitis, dispareunia, disuria, ginecomastia, menopausia, erección dolorosa, salpingitis, incontinencia urinaria, retención urinaria, vaginitis, bloqueo AV completo, extrasístoles, hipotensión, hipertensión, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, colitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de las encías, hepatitis, perforación intestinal, daño al hígado, pancreatitis y úlcera estomacal.

**Carcinogénesis**

Estudios de carcinogenicidad han demostrado un aumento de lesiones proliferativas nodulares en el hígado con dosis de 100 mg a 300 mg /kg/día (aproximadamente 2 a 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos), con dosis más bajas no se han demostrado estos efectos. La duda de si estas lesiones pueden ser precursoras de las neoplasias en el hígado o no, se encuentra actualmente sin resolver.

**Mutagénesis**

Bupropion produjo una respuesta positiva (2 a 3 veces la tasa de mutación en comparación



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

al control) en 2 de 5 cepas en el test de mutagenicidad bacteriana de Ames y un aumento de aberraciones cromosómicas en 1 de 3 estudios citogenéticos in vivo en la médula ósea de ratas.

**Deterioro de la Fertilidad**

Un estudio de fertilidad en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día no reveló evidencia de alteración de la fertilidad.

**Abuso y dependencia**

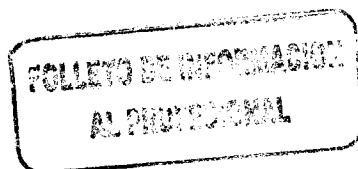
Estudios en voluntarios sanos, en sujetos con antecedentes de abuso de drogas y en pacientes depresivos, mostraron un ligero aumento en la actividad motora y agitación/excitación tras la administración de bupropión.

En una población de personas con experiencia de abuso de drogas, una dosis única de 400 mg de bupropión produjo una leve actividad similar a la actividad de las anfetaminas en comparación con el placebo. Los resultados en los ensayos no pueden predecir con certeza el potencial de abuso de drogas de bupropión. Sin embargo, la evidencia sugiere que la dosis diaria recomendada de bupropión administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce la acción de anfetamina u otro tipo de estimulante. Estudios en roedores y primates se ha demostrado que bupropión presenta algunas acciones farmacológicas comunes a los psico-estimulantes.

**INTERACCIONES**

Bupropion se metaboliza principalmente a hidroxibupropión por la isoenzima CYP2B6. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los fármacos que son inhibidores de la isoenzima CYP2B6 (orfenadrina, tiotepa, y ciclofosfamida), aumenten los niveles séricos de bupropion. Nelfinavir, ritonavir y efavirenz inhiben la hidroxilación de bupropión e incrementan los niveles plasmáticos de bupropión.

Tras la administración oral de bupropion con cimetidina, aumentaron un 16% y un 32% el AUC y la C max, respectivamente, de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion.





**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

Si bien no se ha estudiado sistemáticamente, ciertos fármacos pueden inducir el metabolismo de bupropión (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), disminuyendo la efectividad de la terapia con bupropión.

Muchas drogas, incluyendo la mayoría de los antidepresivos (ISRS, tricíclicos), beta-bloqueadores, antiarrítmicos, y los antipsicóticos son metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Aunque bupropión no se metaboliza por esta isoenzima, bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de la isoenzima CYP2D6 in vitro. Podría producirse una elevación de los niveles séricos de los medicamentos administrados concomitantemente con bupropión y que sean metabolizados por la isoenzima CYP2D6. Por lo tanto, la administración concomitante de bupropión con fármacos que son metabolizados por esta vía, incluyendo ciertos antidepresivos (nortriptilina, imipramina, desipramina, paroxetina, fluoxetina, sertralina), antipsicóticos (haloperidol, risperidona, tioridazina), beta-bloqueadores (metoprolol), y antiarrítmicos Tipo 1c (propafenona, flecainida), debe abordarse con precaución y si se debe iniciar tratamientos con estos medicamentos, concomitante mente con bupropión, esto debe ser a la dosis más baja posible.

La toxicidad aguda de bupropion es realizada por la administración concomitante con algún inhibidor de la MAO.

Se han notificado casos raros de eventos adversos neuropsiquiátricos o reducción de la tolerancia al alcohol en pacientes que consumían alcohol concomitantemente con el tratamiento con bupropión. El consumo de alcohol durante el tratamiento debe reducirse al mínimo o evitarse.

Limitada información clínica sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con bupropión en forma concomitante con levodopa o amantadina. Se debe tener precaución al administrar bupropión a pacientes que reciban tratamiento concurrente con levodopa o amantadina.

**SOBREDOSIS - TRATAMIENTO**



**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA****150 mg**

Sobredosis de hasta 30 gramos o más de bupropion han sido reportadas. Se informaron convulsiones en aproximadamente un tercio de los casos. Reacciones graves comunicadas de sobredosis de bupropion incluyen alucinaciones, pérdida de conciencia, taquicardia sinusal, y cambios en el ECG, como trastornos de la conducción (incluyendo prolongación del complejo QRS) o arritmias.

Fiebre, rigidez muscular, rabdomiolisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria se ha informado cuando bupropión era parte de una sobredosis de múltiples drogas.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, las muertes asociadas con sobredosis de bupropion sólo han sido reportadas en pacientes que han ingerido grandes dosis de la droga. Múltiples convulsiones no controladas, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco se notificaron antes de la muerte de estos pacientes.

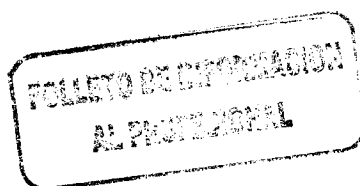
**Tratamiento:**

El manejo de la sobredosificación consiste en garantizar una adecuada oxigenación y ventilación, monitorización del ritmo cardíaco, los signos vitales y el EEG; se recomienda tomar todas las medidas de apoyo y realizar el tratamiento sintomático de la sobredosificación. La inducción a emesis no es recomendable.

Se debe administrar carbón activado. No hay datos sobre el uso de la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión o la transfusión en el manejo de las sobredosis de bupropión. No hay antídoto específico para la sobredosis con bupropión.

Basado en estudios animales, las convulsiones pueden tratarse con la administración de benzodiazepinas por vía intravenosa y otras medidas de apoyo, según corresponda.

Al manejar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que haya sido originada por múltiples medicamentos.



**REF: MT341022/12**

**REG. ISP N° F-3670/10**

**PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

**150 mg**

**VIA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA**

Vía oral

**Dosis:** según prescripción médica.

**Dosis usual:**

Tratamiento de la depresión en personas mayores de 18 años.

La dosis habitual para adultos es de 300 mg/día, dividido en 150 mg cada 12 horas. La administración debe comenzar con 150 mg/día, administrado en una dosis única por la mañana. Si la dosis inicial de 150 mg es bien tolerada, puede aumentarse la dosis después del tercer día de tratamiento a 300 mg/día, dividido en dos tomas.

Tratamiento para el abandono del hábito del tabaquismo.

La dosis de 150 mg administrada por vía oral en la mañana durante 3 días, luego aumentar a 150 mg oralmente cada 12 horas (dosis MAX 300 mg/día) durante 7-12 semanas; el tratamiento debe comenzar 1 semana antes de que el paciente deje de fumar.

**Pacientes con daño hepático:**

Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con cirrosis hepática. La dosis no debe superar los 150 mg cada dos días.

**Pacientes con daño renal:**

Bupropion debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (incluidos los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada) se recomienda una reducción en la frecuencia de administración y/o disminuir la dosis.



REF: MT341022/12

REG. ISP N° F-3670/10

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BUXON COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

150 mg

**Bibliografía**

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, BUPROPION octubre 2009
2. Monografía Producto (BUPROPION), publicado por la FDA con fecha 1 de julio del 2009
3. Resolución N° 380, Instituto de Salud pública, Ministerio de Salud, Chile.
4. FDA Public Health Advisory-Tratamiento de la depresión en mujeres embarazadas