

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Clorhidrato de Bupropión: 150 mg Excipiente cbp: 1 tableta. **SINÓNIMOS DEL NOMBRE GENÉRICO:** BAN (British Approved Names) Bupropión, USAN (United States Adopted Names) Clorhidrato de Bupropión. INN (International Nonproprietary Names) Anfebutamona. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** **Depresión:** RAVEC LP® se indica para el tratamiento de enfermedades depresivas. **Coadyuvante para suprimir el hábito del tabaquismo:** RAVEC LP® está indicado para el tratamiento de la dependencia a la nicotina, como coadyuvante para suprimir el hábito de tabaquismo. La eficacia de RAVEC LP® en el tratamiento de la dependencia a la nicotina también se ha demostrado en poblaciones de fumadores con enfermedades cardiovasculares estables y/o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como en fumadores que han intentado previamente dejar de fumar (véase Farmacodinamia). **CONTRAINDICACIONES:** El uso de Bupropión está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad a Bupropión o cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Trastornos convulsivos.
- En los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes como benzodiacepinas.
- No debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otro medicamento que contenga Bupropión, ya que la incidencia de las convulsiones es dependiente de la dosis.
- Diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de convulsiones cuando se administró Bupropión de liberación inmediata.
- Uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). Deberá transcurrir un periodo mínimo de 14 días entre la suspensión de la terapia con IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Bupropión.
- No se use en el embarazo y lactancia.
- No se use en pacientes menores de 18 años.

PRECAUCIONES GENERALES

Convulsiones: No se debe exceder la dosis recomendada de Bupropión, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de Bupropión. La incidencia de convulsiones asociadas con dosis de Bupropión, de hasta 300 mg/día es de aproximadamente 0.1% (1/1,000).

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar Bupropión parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, Bupropión debe administrarse con extrema precaución en pacientes con una o más condiciones que predispongan a un bajo umbral de convulsiones. Éstas incluyen:

- Historial de traumatismos en la cabeza.
- Tumores en el sistema nervioso central (SNC).
- Historial de convulsiones.
- Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral convulsivo.

Además, debe tenerse precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Éstas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes (véase contraindicaciones), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anorexígenos. Se debe suspender la terapia con Bupropión, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad: La terapia con Bupropión debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (véase reacciones secundarias y adversas). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con Bupropión. Además, debe proporcionarse un tratamiento clínico, según sea el caso. **Insuficiencia hepática:** Bupropión se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de Bupropión, pero hubo una mayor variabilidad en los niveles plasmáticos de Bupropión entre los pacientes individuales. Por tanto, Bupropión debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de dosificación en los pacientes con cirrosis hepática de grado leve a moderado (véase dosis, vía de administración y farmacocinética). Bupropión debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática severa. Es necesario reducir la dosis inicial un 50% y la frecuencia de dosificación en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en los niveles máximos de Bupropión, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes (véase dosis, vía de administración, farmacocinética y farmacodinamia). Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p. ej., insomnio, boca seca, convulsiones) que podrían indicar niveles elevados del fármaco o metabolitos. **Insuficiencia Renal:** Bupropión se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosificación y/o frecuencia reducidas, ya que es posible que Bupropión y sus metabolitos se acumulen en estos pacientes a un grado mayor de lo normal (véase farmacocinética y farmacodinamia). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p. ej., insomnio, boca seca, convulsiones), que podrían indicar niveles elevados del fármaco o de sus metabolitos. **Pacientes de edad avanzada:** La experiencia clínica existente con Bupropión no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad exhibida por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar una mayor sensibilidad a Bupropión en algunos individuos de edad avanzada, por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y/o dosis (véase farmacocinética y farmacodinamia). **Depresión: Niños y adolescentes < 18 años de edad:** En niños y adolescentes que padecen trastorno depresivo grave, así como otros trastornos psiquiátricos, el tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de incidencia de comportamiento y pensamientos suicidas.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos: Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos, o la aparición de ideación y comportamiento suicida (suicidalidad) o ambos independientemente si se

encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos controlados con placebo en los que se usaron antidepresivos administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos en comparación con placebo, en pacientes menores de 25 años de edad. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su condición (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse bien sea a la enfermedad subyacente, o a la terapia medicamentosa (ver más adelante síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar; véase reacciones secundarias y adversas). Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo una posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar: Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (véase reacciones secundarias y adversas). En particular, se ha observado una sintomatología psicótica y maniaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo mayor como presentación inicial del trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, puede aumentar la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de Bupropión en combinación con estabilizadores del ánimo, en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a manía. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Enfermedad cardiovascular:** Existe poca experiencia clínica sobre el uso de Bupropión para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear Bupropión en estos pacientes. Sin embargo, Bupropión fue generalmente bien tolerada en estudios de supresión del hábito del tabaquismo realizados en pacientes con enfermedades cardiovasculares isquémicas (véase estudios clínicos). **Tensión arterial:** En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, Bupropión no produjo un efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido reportes espontáneos de aumentos (en ocasiones graves) en la tensión arterial (véase reacciones secundarias y adversas); además, es posible que el uso concomitante de Bupropión y algún Sistema Transdérmico de Nicotina ocasione elevaciones en la tensión arterial (véase interacciones medicamentosas y de otro género). **Supresión del hábito del tabaquismo: Síntomas neuropsiquiátricos:** Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (ver reacciones secundarias y adversas). Los síntomas psicóticos y maniacos se han observado principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, Bupropión puede precipitar un episodio maniaco en pacientes con trastorno bipolar. El estado deprimido puede ser un síntoma de abstinencia a la nicotina. Se ha reportado depresión, rara vez incluyendo ideación suicida, en pacientes que están bajo un intento de dejar de fumar. Estos síntomas también se han reportado durante el tratamiento con Bupropión, y generalmente ocurrieron en las etapas iniciales del tratamiento. Bupropión está indicado para el tratamiento de depresión en algunos países. Un meta-análisis de estudios clínicos controlados con placebo de antidepresivos en adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, mostró un incremento en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas, asociados con el uso de antidepresivos, comparados con placebo, en pacientes menores a 25 años de edad. Los médicos deben estar conscientes de la posible aparición de síntomas depresivos importantes o ideación suicida, en pacientes que están siendo tratados con Bupropión, y deben aconsejar y vigilar a los pacientes acordeamente. **Enfermedad cardiovascular:** Bupropión fue generalmente bien tolerada en estudios para dejar de fumar, en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (véase farmacodinamia y estudios clínicos). En un estudio en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores y no fumadores) con hipertensión en Etapa I sin tratamiento, Bupropión no produjo un efecto estadísticamente significativo sobre la presión sanguínea. Sin embargo, se han recibido reportes espontáneos de incremento en la presión sanguínea (algunas veces grave) (véase reacciones secundarias y adversas). Antes de iniciar un tratamiento de combinación con un Sistema Transdérmico de Nicotina (NTS), los prescriptores deben consultar la información para prescribir del NTS relevante. Si se utiliza terapia de combinación, se recomienda el monitoreo de elevaciones en la presión arterial, que surjan por el tratamiento (véase reacciones secundarias y adversas). **Vías de administración inapropiadas:** Bupropión es solamente para la administración oral. Se ha reportado inhalación de tabletas pulverizadas o la inyección de Bupropión disuelta, y puede llevar a una rápida liberación, una absorción más acelerada y una sobredosis potencial. Se han reportado convulsiones y/o casos de muerte cuando se ha administrado Bupropión por vía intra-nasal o por inyección parenteral. **Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria:** Al igual que con otros fármacos que actúan en el sistema nervioso central

(SNC), es posible que Bupropión afecte la capacidad de desempeñar tareas que requieren juicio o habilidades motoras y cognitivas. Por tanto, los pacientes deberán tener cuidado antes de conducir o utilizar maquinaria, hasta que estén razonablemente seguros de que la formulación Bupropión en tabletas no los afecta de manera adversa en su desempeño. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA Fertilidad:** No existen datos sobre el efecto de Bupropión sobre la fertilidad humana. Un estudio de reproducción en ratas no reveló evidencia de disminución en la fertilidad (véase información de seguridad preclínica) **Embarazo:** Algunos estudios epidemiológicos sobre desenlaces del embarazo después de la exposición materna a Bupropión en el primer trimestre, han reportado una asociación con un incremento en el riesgo de desarrollar algunas malformaciones cardiovasculares congénitas. Estos hallazgos no son consistentes entre todos los estudios. El médico prescriptor necesitará ponderar la opción de tratamientos alternativos para mujeres que estén embarazadas o estén planeando embarazarse, y solamente deberán prescribir Bupropión si los beneficios esperados son mayores que los riesgos potenciales. En el Registro Internacional de Embarazos, la proporción observada prospectivamente de defectos cardíacos congénitos en embarazos con exposición prenatal a Bupropión en el primer trimestre, fue de 9/675 (1.3%). En un estudio retrospectivo, realizado en una base de datos de atención asistida (n = 7,005 lactantes), no se observó una mayor proporción de malformaciones congénitas (2.3%) o cardiovasculares (1.1%), asociadas con la exposición a Bupropión durante el primer trimestre del embarazo (n = 1,213 lactantes), en comparación con el uso de otros anti-depresivos durante el primer trimestre (n = 4,743 lactantes; 2.3% y 1.1% para malformaciones congénitas y cardiovasculares, respectivamente), o con el uso de Bupropión fuera del primer trimestre (n = 1,049 lactantes: 2.2% y 1.0%, respectivamente). En un análisis retrospectivo de casos y controles, utilizando información del Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos, hubo 12,383 casos de lactantes y 5,869 lactantes control. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia de un defecto del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el lactante y el uso auto-reportado de Bupropión por la madre en las primeras etapas del embarazo (n = 10; OR ajustada = 2.6; IC de 95%: 1.2, 5.7). No se observó asociación alguna entre el uso materno de Bupropión y cualquier otro tipo de defecto cardíaco o con todas las categorías de defectos cardíacos combinados. Un análisis adicional de casos y controles, de información obtenida del Estudio de Defectos Congénitos en el Centro de Epidemiología Slone, incluyó 7,913 casos de lactantes con defectos cardíacos y 8,611 controles. En este análisis no se encontró un incremento estadísticamente significativo de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo, con el uso materno de Bupropión (n = 2; OR ajustada = 0.4; IC de 95%: 1, 1.6). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa para defectos del tabique interventricular (n = 17; OR ajustada = 2.5; IC de 95%: 1.3, 5.0) después del uso de Bupropión sola durante el primer trimestre. **Lactancia:** Debido a que Bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna, no se recomienda la alimentación al seno materno durante el tratamiento con Bupropión.

REACCIÓN SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Depresión

La siguiente lista proporciona información sobre los efectos adversos, clasificados por Clase de Órganos y Sistemas que se identificaron a partir de la experiencia clínica. Los efectos adversos se clasifican bajo títulos de frecuencia de incidencia, haciendo uso de la siguiente convención; muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$).

Trastornos del sistema inmunitario (véase también trastornos de la piel y del tejido subcutáneo): *Comunes:* Reacciones de hipersensibilidad como urticaria. *Muy Raros:* Reacciones de hipersensibilidad de grado más grave, incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se han comunicado artralgia, mialgia y fiebre, en asociación con exantema y otros síntomas que sugieren la existencia de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas podrían asemejarse a los de la enfermedad del suero.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Común:* Anorexia. *No Común:* Pérdida de peso. *Muy Raros:* Trastornos en las concentraciones glucémicas, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: *Muy Común:* Insomnio. *Comunes:* Agitación, ansiedad. *No Comunes:* Depresión, confusión. *Muy Raros:* Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, sueños anormales, despersonalización, delirios, ideación paranoide.

Trastornos del sistema nervioso: *Muy Común:* Cefalea. *Comunes:* Temblores, mareos, disgeusia. *No Común:* Trastorno de la concentración. *Raros:* Convulsiones (ver precauciones generales). *Muy Raros:* Distonía, ataxia, Parkinsonismo, falta de coordinación, deterioro de la memoria, parestesia, síncope.

Trastornos oculares: *Común:* Trastorno visual.

Trastornos auditivos y laberínticos: *Comunes:* Acúfenos.

Trastornos cardíacos: *No Común:* Taquicardia. *Muy Raros:* Palpitaciones.

Trastornos vasculares: *Comunes:* Aumentos en la tensión arterial (en ocasiones graves), rubefacción. *Muy Raros:* Vasodilatación, hipotensión ortostática.

Trastornos gastrointestinales: *Muy Comunes:* Boca seca, trastornos gastrointestinales incluyendo náusea y vómito. *Comunes:* Dolor abdominal, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares: *Muy Raros:* Aumentos en la concentración de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (véase también trastornos del sistema inmune): *Comunes:* Exantema, prurito, sudoración. *Muy Raros:* Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Muy Raros:* Tics nerviosos.

Trastornos renales y urinarios: *Muy Raros:* Polaquiuria y/o retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: *Comunes:* Fiebre, dolor torácico, astenia.

Supresión del hábito del tabaquismo La siguiente lista proporciona información sobre los efectos indeseables identificados a partir de la experiencia clínica, clasificados por Clase de Sistemas y Órganos. Es importante hacer notar que el dejar de fumar se asocia a menudo con síntomas de abstinencia a la nicotina, algunos de los cuales son también reconocidos como eventos adversos asociados con Bupropión. Los efectos adversos se clasifican bajo encabezados de frecuencia de incidencia, haciendo uso de la siguiente convención; muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no

común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$).

Trastornos del sistema inmune (véase también trastornos de la piel y del tejido subcutáneo): *Común:* Reacciones de hipersensibilidad como urticaria. *Muy raras:* Reacciones de hipersensibilidad más graves, incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se han reportado artralgia, mialgia y fiebre, asociados con exantema y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden asemejarse a la enfermedad del suero. **Trastornos del metabolismo y nutrición:** *Común:* Anorexia. *Muy raro:* Trastornos en la glucosa sanguínea, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: *Muy común:* Insomnio. *Comunes:* Agitación, ansiedad, depresión. *No común:* Confusión. *Muy raros:* Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, sueños anormales, despersonalización, delirios, ideación paranoide.

Trastornos del sistema nervioso: *Muy común:* Cefalea. *Comunes:* Temblor, mareo, disgeusia, trastorno de la concentración. *Raro:* Convulsiones (ver precauciones generales). *Muy raros:* Distonía, ataxia, Parkinsonismo, falta de coordinación, deterioro de la memoria, parestesia, síncope.

Trastornos oculares: *Común:* Trastorno visual.

Trastornos del oído y laberinto: *No común:* Acúfenos.

Trastornos cardíacos: *Poco común:* Taquicardia. *Muy raro:* Palpitaciones.

Trastornos vasculares: *Poco comunes:* Incremento en la presión sanguínea (algunas veces grave), ruborización. *Muy raros:* Vasodilatación, hipotensión ortostática.

Trastornos gastrointestinales: *Muy comunes:* Boca seca, trastornos gastrointestinales incluyendo náusea y vómito. *Comunes:* Dolor abdominal, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares: *Muy raros:* Enzimas hepáticas elevadas, ictericia, hepatitis.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo (ver también trastornos del sistema inmune): *Comunes:* Exantema, prurito, sudoración. *Muy raros:* Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: *Muy raro:* Tics nerviosos.

Trastornos renales y urinarios: *Muy raros:* Polaquiuria, y/o retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: *Comunes:* Fiebre, astenia. *No común:* Dolor torácico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Bupropión es metabolizada a su metabolito activo principal, el hidroxi-bupropión por el citocromo P450, isoenzima IIB6 (CYP2B6), principalmente (véase farmacocinética). Por lo tanto, debe tenerse cuidado al co-administrar Bupropión con fármacos que se conoce afectan la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo: orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida, ticlopidina, clopidogrel). Aunque Bupropión no se metaboliza a través de la isoenzima CYP2D6, los estudios in vitro realizados en el P450 humano han demostrado que Bupropión y el hidroxibupropión son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio farmacocinético realizado en humanos, la administración de Bupropión aumentó los niveles plasmáticos de desipramina. Este efecto tuvo una duración de cuando menos 7 días después de administrar la última dosis de Bupropión. Por lo tanto, al iniciarse una terapia concomitante con fármacos que se metabolizan por la isoenzima CYP2D6 (como ciertos β -bloqueadores, antiarrítmicos, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRSs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos), debe iniciarse con la dosis más baja del intervalo de dosificación de la medicación concomitante. Si se adiciona Bupropión al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo algún medicamento metabolizado por la isoenzima CYP2D6, deberá considerarse la necesidad de reducir la dosificación del medicamento original, especialmente de aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho (véase farmacocinética y farmacodinamia). Fármacos que requieren activación metabólica a través de CYP2D6 para ser efectivos (p. ej., tamoxifeno), podrían tener una eficacia reducida cuando son administrados concomitantemente con inhibidores de CYP2D6 tal como Bupropión. Aunque el citalopram no se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP2D6, en un estudio Bupropión aumentó la C_{max} y el ABC del citalopram en un 30% y 40%, respectivamente. Debido al amplio metabolismo de Bupropión, es posible que la administración concomitante con otros fármacos inductores metabólicos (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ritonavir, efavirenz) o inhibidores metabólicos, pueda afectar su actividad clínica. En una serie de estudios realizados en voluntarios sanos, la administración de ritonavir (100 mg dos veces al día ó 600 mg dos veces al día) ó 100 mg de ritonavir más 400 mg de lopinavir dos veces al día, redujo el nivel de exposición a Bupropión y sus metabolitos principales de una manera proporcional a la dosis, en aproximadamente 20 a 80%. Similarmente, efavirenz 600 mg una vez al día durante dos semanas redujo la exposición de Bupropión en aproximadamente 55%. Se cree que este efecto de ritonavir y efavirenz se debe a la inducción del metabolismo de Bupropión. Los pacientes que reciben tratamiento con cualquiera de estos fármacos junto con Bupropión podrían requerir mayores dosis de Bupropión, pero no se deberá exceder la dosis máxima recomendada de Bupropión. Aunque la información clínica no identifica alguna interacción farmacocinética entre Bupropión y el alcohol, ha habido reportes raros de efectos adversos neuropsiquiátricos o reducción de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con Bupropión. Debe minimizarse o evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con Bupropión. Información clínica limitada sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que recibieron la administración concomitante de Bupropión con levodopa o amantadina. Se debe tener precaución al administrar Bupropión en pacientes que reciben tratamiento concurrente con levodopa o amantadina. La administración de dosis orales múltiples de Bupropión no tuvo efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de la lamotrigina, administrada a dosis únicas en 12 sujetos y sólo aumentó ligeramente el ABC del glucurónido de lamotrigina. Los estudios realizados sugieren que la exposición a Bupropión puede incrementarse cuando las tabletas de liberación prolongada de Bupropión se toman con alimentos (véase farmacocinética). La coadministración de digoxina con Bupropión puede disminuir los niveles de la digoxina. El ABC 0-24 h de la digoxina disminuyó 1.6 veces y la depuración renal aumentó 1.8 veces en un estudio en voluntarios sanos. Existe la posibilidad de que el uso concomitante de Bupropión y de un Sistema Transdérmico de Nicotina (NTS, por sus siglas en inglés) pueda ocasionar un aumento en la presión arterial. **Supresión del hábito del tabaquismo:** Los cambios fisiológicos que resultan de la supresión del hábito del tabaquismo por sí mismo, con o sin tratamiento con Bupropión, pueden alterar la farmacocinética de algunos medicamentos tomados de manera concomitante. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS,**

TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis/mutagénesis: Los estudios de oncogenicidad de Bupropión en ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

Toxicología reproductiva:

Fertilidad: No hubo evidencia de disminución de la fertilidad en ratas, a dosis de hasta aproximadamente 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por las siglas en inglés para maximum recommended human dose), sobre una base mg/m². No existen datos sobre el efecto de Bupropión sobre la fertilidad humana.

Embarazo: No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos, a dosis de hasta aproximadamente 11 y 7 veces la MRHD, respectivamente, sobre una base mg/m² (la exposición a la dosis alta en uno de los estudios en ratas, 300 mg/kg/día, fue 1.7 veces la de los humanos, basada en valores de ABC en estado de equilibrio). En conejos, se observó un ligero incremento en variaciones esqueléticas (incremento en la incidencia de variación anatómica común, de una costilla torácica accesoria y retraso en la osificación de falanges), a dosis aproximadamente iguales a la dosis máxima humana y mayores, y disminuyó el peso fetal a dosis tóxicas para la madre. A exposiciones hasta de aproximadamente 7 veces la DMRH sobre la base de mg/m² no se observaron efectos adversos en los productos de ratas administradas con Bupropión antes de aparearse y durante el embarazo y la lactancia.

Toxicología y/o farmacología animal: Se observan cambios hepáticos en estudios animales, pero éstos reflejan la acción de un inductor enzimático hepático. A dosis clínicas administradas en humanos, no hay evidencia de alguna inducción enzimática, lo cual sugiere que los hallazgos hepáticos en los animales de laboratorio tienen sólo una importancia limitada, en la evaluación y análisis de riesgos asociados a anfebutamona.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

La tableta de Bupropión debe ser deglutida en forma completa, sin partir, triturar o masticar la tableta ya que esto podría incrementar el riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos, incluyendo convulsiones. Los estudios realizados sugieren un aumento en la exposición a Bupropión, cuando se administran las tabletas de liberación prolongada con los alimentos (véase farmacocinética).

Depresión: Se ha observado que el inicio de acción de Bupropión ocurre 14 días después del inicio del tratamiento. Como con todos los antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de Bupropión puede no ser evidente sino hasta después de varias semanas de tratamiento.

Tratamiento de Mantenimiento: Para el tratamiento de depresión, generalmente se acuerda que los episodios agudos de depresión requieren 6 meses o más con tratamiento médico antidepresivo, más allá de la respuesta del episodio agudo. Bupropión (300 mg/día) demostró ser eficaz durante el tratamiento a largo plazo (hasta un año).

Adultos: La dosis única máxima de Bupropión consiste en 150 mg. Bupropión en tabletas debe tomarse dos veces al día, con un intervalo de cuando menos 8 horas entre dosis sucesivas. El insomnio es un efecto adverso muy común que por lo general es transitorio. El insomnio puede reducirse si se evita la dosificación a la hora de acostarse (siempre y cuando haya un intervalo de cuando menos 8 horas entre las dosis) o, si se indica clínicamente, reduciendo la dosificación.

Tratamiento inicial: La dosis inicial de Bupropión es de 150 mg tomados como una dosis única diaria. Aquellos pacientes que no responden en forma adecuada a una dosis de 150 mg/día, pueden beneficiarse con un incremento hasta la dosis objetivo usual en adultos, de 300 mg/día, administrados como 150 mg dos veces al día. La dosis máxima diaria es de 300 mg.

Niños y adolescentes: Bupropión no está indicado para niños o adolescentes menores de 18 años (véase precauciones generales). No se han establecido la seguridad y eficacia de Bupropión en pacientes menores de 18 años.

Supresión del hábito del tabaquismo: Se recomienda que el tratamiento comience mientras el paciente aún está fumando y se establezca una "fecha objetivo para dejar de fumar", dentro de las primeras dos semanas del tratamiento con Bupropión, se recomienda sea en la segunda semana.

Adultos: La dosis inicial es de 150 mg tomados diariamente por tres días, incrementando a 150 mg dos veces al día. Debe haber un intervalo de al menos ocho horas entre dosis sucesivas. La dosis única máxima no debe exceder de 150 mg y la dosis diaria total no debe exceder de 300 mg. El insomnio es un evento adverso muy común, el cual a menudo es transitorio. El insomnio puede reducirse al evitar la dosis en el momento de acostarse (siempre y cuando haya un intervalo de ocho horas entre las dosis) o si está clínicamente indicado, con una reducción de dosis. Los pacientes deberán ser tratados durante al menos siete semanas. Deberá considerarse la discontinuación si el paciente no ha logrado un progreso importante hacia la abstinencia alrededor de la séptima semana de tratamiento, porque no es probable que dejen de fumar durante ese intento. La evaluación sistemática de 300 mg/día de Bupropión para la prevención de la recaída demostró que el tratamiento hasta por un año fue bien tolerado y eficaz para prevenir la recaída. Como muchos pacientes que intentan dejar de fumar experimentan múltiples recaídas, la decisión de continuar el tratamiento con Bupropión por periodos más largos debe determinarse de manera individual. La dosis recomendada no requiere modificación si Bupropión se utiliza en combinación con Sistemas Transdérmicos de Nicotina (NTS), para la dependencia a la nicotina (véase Precauciones generales).

Niños y adolescentes: No se han establecido la seguridad y eficacia de Bupropión en pacientes menores de 18 años de edad.

Depresión y supresión del hábito del tabaquismo

Pacientes de edad avanzada: No es posible descartar la posibilidad de que algunos individuos de edad avanzada experimenten una mayor sensibilidad a Bupropión, por lo cual se podría requerir una reducción en la frecuencia y/o la dosis (véase precauciones generales).

Insuficiencia hepática: Bupropión debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada experimentan una mayor variabilidad en la farmacocinética, debe considerarse una reducción en la frecuencia de dosificación (véase precauciones generales). Bupropión debe ser usado con precaución extrema en los pacientes con cirrosis hepática severa. En estos pacientes, la dosis no debe exceder 150 mg administrados en días alternos (véase precauciones generales).

Insuficiencia Renal: El tratamiento en pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una frecuencia y/o una dosis reducida, ya que Bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en estos

pacientes a un grado mayor de lo habitual (véase precauciones generales).

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas y signos: Además de aquellos efectos reportados como reacciones secundarias y adversas, la sobredosificación ha resultado en síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de la conciencia y cambios en el ECG, como trastornos de la conducción (incluyendo prolongación del intervalo QRS) o arritmias; se han reportado casos de desenlaces fatales.

Tratamiento: En caso de sobredosificación, se recomienda la hospitalización. Se deben vigilar el ECG y los signos vitales. Asegurar una adecuada permeabilidad de vía aérea, oxigenación y ventilación. Se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para Bupropión. El tratamiento ulterior deberá ser el indicado por el médico o el recomendado por algún Centro Nacional de Toxicología, cuando esté disponible.

PRESENTACIONES: Caja con 15 o 30 tabletas e instructivo anexo.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se administre en menores de 18 años.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@ifa.com.mx y farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO:

Hecho en México por:

INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calles 13 Este No. 5, CIVAC, C.P. 62578,

Jiutepec, Morelos, México.

NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA.

Registro No. 097M2023 SSA IV.

IPP Reducida

PRESENTACIÓN:

150 mg. caja con 30 tabletas de liberación prolongada.

