

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Anfebutamona Clorhidrato 150 mg

Excipientes: (Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Clorhidrato de Cisteína, Estearato de Magnesio Vegetal, Dióxido de Titanio, Óxido Férrico Rojo, Polietilenglicol) c.s

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Uso Oral

USO ADULTO

CLASIFICACIÓN TERAPEÚTICA

Antidepresivo

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

-Propiedades Farmacodinámicas

La Bupropiona es un inhibidor selectivo de la recaptación de catecolaminas (norepinefrina y dopamina, con efecto mínimo en la recaptación de indolaminas (serotonina) y sin inhibir las monoaminooxidasas (MAO). El mecanismo de acción exacto de la Bupropiona, así como el de muchos antidepresivos es desconocido. Se presume que el mecanismo de acción de la Bupropiona es mediado por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

-Propiedades Farmacocinéticas

-Absorción: Después de la administración oral de Bupropiona a voluntarios sanos, los peaks de concentración plasmática son alcanzados después de aproximadamente 3 horas. La Bupropiona y sus metabolitos presentan cinética lineal, después de la administración crónica de 150 a 300 mg diariamente. 3 estudios sugieren que la exposición a Bupropiona se puede aumentar cuando los comprimidos de acción prolongada se ingieren con alimento. Cuando se toman después de la alimentación, la Cmax de la Bupropiona aumentó 11%, 16% y 35% en los tres ensayos. La exposición general a la Bupropiona (ABC) se elevó 17%, 17% y 19% en los 3 estudios.

-Distribución: Bupropiona es ampliamente distribuido, con un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2000L. Bupropiona y la hidroxibupropiona se unen moderadamente a las proteínas plasmáticas (84% y 77% respectivamente). El grado de unión del metabolito treohidrobupropiona a las proteínas es cerca de la mitad de lo observado con Bupropiona.

-Metabolismo: Bupropiona es extensamente metabolizado en humanos. Tres metabolitos farmacológicamente activos de Bupropiona fueron identificados en el plasma: hidroxibupropiona y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropiona y eritrohidrobupropiona. Estos metabolitos pueden tener importancia clínica, cuando sus concentraciones plasmáticas son altas o mayores que las de Bupropiona. Los peaks de las concentraciones plasmáticas de hidroxibupropiona y de treohidrobupropiona son alcanzados, aproximadamente 6 horas después de la administración de una dosis única de Bupropiona Clorhidrato. Eritrohidrobupropiona no puede ser medido en el plasma después de una dosis única de Bupropiona Clorhidrato. Los metabolitos activos son posteriormente metabolizados a metabolitos inactivos excretados en la orina. Estudios *in vitro* demuestran que la Bupropiona es metabolizado a sus principales metabolitos activos principalmente por el CYP2B6, y que el sistema enzimático citocromo P450 no está involucrado en la formación de treohidrobupropiona (Ver interacciones Medicamentosas).

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

La Bupropiona y la hidrobupropiona son inhibidores competitivos, relativamente débiles, de la isoenzima CYP2D6 con valores de K_i de 21 y 13,3mM, respectivamente. En voluntarios que metabolizan extensamente por la isoenzima CYP2D6, la administración concomitante de Bupropiona y desipramina resultó en un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC de desipramina de 2 y 5 veces, respectivamente. Este efecto tiende a permanecer por lo menos siete días después de la última dosis de Bupropiona. Una vez que la Bupropiona no es metabolizado por la vía CYP2D6, la desipramina no afecta la farmacocinética de la Bupropiona. Se recomienda tener cuidado cuando la Bupropiona Clorhidrato es administrado con sustratos de la vía CYP2D6 (Ver interacciones Medicamentosas).

En animales, la Bupropiona demostró inducir su propio metabolismo después de la administración "sub-crónica". En humanos, no existen evidencias de inducción enzimática de Bupropiona e hidroxibupropiona, en voluntarios o pacientes recibiendo las dosis recomendadas de Bupropiona, por 10 a 45 días. En un estudio clínico con pacientes sanos, el ritonavir (100 mg dos veces al día) disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la Bupropiona en 22% y 21% respectivamente. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos de la Bupropiona se redujeron a 0% y 44%.

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

-Eliminación: Después de la administración oral de 200 mg de Bupropiona marcada con C14 en humanos, 87% y 10% de la dosis radiomarcada fue eliminada en la orina y heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral de Bupropiona excretada inalterada fue de apenas 0,5%, lo que está de acuerdo con el extenso metabolismo de la Bupropiona. Menos del 10% de esta dosis radiomarcada fue encontrada en la orina como metabolito activo. Después de la administración oral, el clearance medio aparente de la Bupropiona es de aproximadamente 200 L/h y la vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación de hidroxibupropiona es de aproximadamente 20 horas y ABC de la concentración plasmática de la droga vs. el tiempo, en estado de equilibrio es aproximadamente 17 veces de la Bupropiona. La vida media de eliminación de treohidrobupropiona e hidrobupropiona son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente) y los valores de ABC, en estado de equilibrio, son 8 y 1,6 veces mayores que los de la Bupropiona, respectivamente. El estado de equilibrio para Bupropiona y sus metabolitos es alcanzado dentro de los 8 días.

-Pacientes con insuficiencia renal: La eliminación de la Bupropiona 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 Bupropiona y sus metabolitos puede verse aumentada.

-Pacientes con insuficiencia hepática: la farmacocinética de la Bupropiona y sus metabolitos activos no fue estadísticamente diferente en pacientes con cirrosis leve a moderada, comparada con voluntarios sanos. Sin embargo, una variación mayor fue observada entre pacientes, individuales sanos. En pacientes con cirrosis hepática severa, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de la Bupropiona fueron significativamente mayores (diferencia media de aproximadamente 70% y 3 veces respectivamente) y más variables cuando se comparan con los valores de voluntarios sanos. El tiempo de vida media también fue mayor en aproximadamente un 40%. Para los metabolitos, la $C_{m\acute{a}x}$ fue menor (aproximadamente 30% a 70%), el ABC media tiende a ser mayor (en aproximadamente 30% a 50%), el $T_{m\acute{a}x}$ medio fue menor (en aproximadamente 20 horas) y las vidas medias fueron mayores (aproximadamente 2 a 4 veces) cuando se comparan con los valores encontrados en pacientes sanos (Ver Advertencias).

-Pacientes de edad avanzada: Estudios farmacocinéticos en adultos mayores han demostrado resultados variables. Un estudio con dosis única reveló parámetros similares entre pacientes de edad avanzada y adultos jóvenes. Otro estudio farmacocinético, de dosis única y múltiple, sugiere una mayor acumulación de Bupropiona y de sus metabolitos en estos pacientes. La experiencia clínica no identificó diferencias en la tolerancia a Bupropiona entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. Sin embargo, una mayor sensibilidad a este agente ya sea por acumulación, o por otras patologías sistémicas asociadas, no puede ser descartada en este grupo de pacientes.

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

INDICACIONES

El Clorhidrato de Bupropiona está indicado en el tratamiento de la depresión. El Clorhidrato de Bupropiona también está indicado como adyuvante en el tratamiento de cese del tabaquismo.

CONTRAINDICACIONES

El uso de este medicamento está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida al Clorhidrato de Bupropiona y /o al demás componente de la formulación.

La Bupropiona está contraindicada para pacientes con diagnóstico de epilepsia o de otros disturbios 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 Bupropiona. El Clorhidrato de Bupropiona no se debe administrar en pacientes tratados con cualquier otro medicamento que contenga Bupropiona, ya que la incidencia de convulsiones es dependiente de la dosis. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o del uso asociado de Bupropiona dentro de los 14 días después de la interrupción del tratamiento con IMAO's.

El Clorhidrato de Bupropiona está contraindicado en pacientes en proceso de discontinuación abrupta del uso de sedantes u alcohol.

MODO DE USO Y PRECAUCIONES DE CONSERVACIÓN DESPUÉS DE ABIERTO

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

POSOLOGÍA

- INDICACIÓN: Antidepresivo

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

Adultos: La dosis única máxima de Clorhidrato de Bupropiona es de 150 mg.

El Clorhidrato de Bupropiona 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 la Bupropiona en el período de 14 días después del comienzo del tratamiento. El efecto antidepresivo completo del Clorhidrato de Bupropiona 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 Bupropiona (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 Bupropiona en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver Advertencias).

No se estableció ni la seguridad ni la eficacia de Clorhidrato de Bupropiona comprimidos en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos

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

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: El Clorhidrato de Bupropiona 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 Bupropiona 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 la Bupropiona y sus metabolitos tienden a acumularse en una extensión mayor que la usual en estos pacientes (ver **advertencias**).

- INDICACIÓN: Coadyuvante en el tratamiento Antitabaquismo.

Los estudios sugieren que la exposición a la Bupropiona puede aumentar cuando los comprimidos de acción 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 del tratamiento con Bupropiona (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 debe interrumpir.

Terapia de mantenimiento: La evaluación sistemática de la Bupropiona, 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 Bupropiona y el Sistema Transdérmico de Nicotina (STN): La combinación del tratamiento de Clorhidrato de Bupropiona 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 Bupropiona 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 Bupropiona comprimidos en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos: No se puede ignorar la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos a la Bupropiona, 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 Bupropiona 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

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

hepática grave, el Clorhidrato de Bupropiona 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 frecuencia reducidas, ya que la Bupropiona y sus metabolitos tienden a acumularse en una extensión mayor que la usual en estos pacientes (ver **advertencias**).

ADVERTENCIAS

El Clorhidrato de Bupropiona no debe utilizarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan Bupropiona.

Convulsiones: La dosis recomendada Clorhidrato de Bupropiona no debe excederse ya que el riesgo de convulsiones es dependiente de la dosis. La incidencia de convulsiones con el Clorhidrato de Bupropiona en dosis mayores que 300 mg / día es aproximadamente 0.1 %

El riesgo de convulsión proveniente del uso de Bupropiona parece estar fuertemente asociado a la presencia de factores predisponentes. Por lo tanto, el Clorhidrato de Bupropiona 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 Bupropiona se debe discontinuar y no debe reiniciarse en pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad: El Clorhidrato de Bupropiona 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, la Bupropiona se metaboliza ampliamente en metabolitos activos que serán posteriormente metabolizados. No existe diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de la Bupropiona en pacientes con cirrosis hepática moderada y voluntarios sanos, aunque, los niveles plasmáticos de Bupropiona presentaron mayor variabilidad entre pacientes individuales. Por lo tanto, el Clorhidrato de Bupropiona 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 Bupropiona 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 Bupropiona, pudiendo ocurrir un incremento 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 la Bupropiona 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 la Bupropiona 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 Bupropiona no demostró ninguna diferencia en la tolerabilidad entre ancianos y otros individuos, aunque no se puede ignorar la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos a la Bupropiona, por esto pueden necesitar una reducción del dopaje y / o de la frecuencia de las dosis (ver **propiedades farmacocinéticas**).

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

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, 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 mas de tratamiento, los pacientes deben monitorearse rigurosamente para detectar el agravamiento clínico (que incluya el desarrollo de nuevos síntomas) e intentos suicidas, principalmente al inicio de un ciclo de tratamiento o en las ocasiones de cambios 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 etapas 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 análisis 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 y necesitan buscar asistencia médica inmediatamente si los mismos surgieran.

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; 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.

En un análisis de 24 adultos clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4.400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo – compulsivo u otras alteraciones siquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con andidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

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 Bupropiona 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.

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

Enfermedad cardiovascular: Es limitada la experiencia clínica con el uso de Bupropiona para tratar la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. Se debe tener cuidado en el uso de Clorhidrato de Bupropiona en estos pacientes.

Sin embargo, la Bupropiona generalmente es bien tolerada 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 estudio I no tratado, la Bupropiona 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 Bupropiona en el embarazo humano.

Se debe considerar la administración de Bupropiona 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 frecuencia de malformaciones congénitas (2,3 %) o malformaciones cardiovasculares (1.1 %) en bebés de gestantes en el primer trimestre del embarazo que hicieron uso de Bupropiona (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 Bupropiona usada después del 1° trimestre (m = 1049 bebés, 2.2 % y 1 % respectivamente).

La evaluación de estudios en animales no indica 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 la Bupropiona 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 Bupropiona no amamenten.

Categoría de riesgo B en el embarazo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinas: Como ocurre con otras sustancias que actúan en el sistema nervioso central, la Bupropiona 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 Bupropiona 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 Bupropiona comprimidos en pacientes menores de 18 años.

Personas con edad avanzada (arriba de 65 años): La experiencia clínica no identificó diferencias en la tolerabilidad a la Bupropiona 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

La Bupropiona se metaboliza en su principal metabolito activo, la hidroxibupropiona, sobre todo a través del citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver propiedades farmacocinéticas). Se debe tener cuidado al administrar Clorhidrato de Bupropiona concomitantemente con drogas que afectan la isoenzima CYP2B6, tales como la

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

orfenadrina, la ciclofosfamida, la isofosfamida, la ticlopidina y el clopidogrel. Aunque la Bupropiona no sea metabolizada por la isoenzima CYP2D6, estudios in Vitro con P450 humanos demostraron que la Bupropiona y la hidroxibupropiona son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio de farmacocinética en humanos, la administración de Bupropiona aumentó los niveles plasmáticos de la deipramina. Este efecto se mantuvo por lo menos durante 7 días después de la última dosis de Bupropiona. 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 Bupropiona 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 la Bupropiona aumentó el C_{máx} y el ABC del citalopram en 30 % y 40 % respectivamente. En virtud del extenso metabolismo de la Bupropiona, 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 la Bupropiona 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 la Bupropiona. Los pacientes que estén recibiendo el ritonavir pueden necesitar dosis mayores de Bupropiona, pero no se debe exceder la máxima dosis recomendada. A pesar de no haber estudios clínicos que identifiquen las interacciones farmacocinéticas entre la Bupropiona 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 Bupropiona concomitantemente con levodopa o amantadina. Se recomienda precaución en la administración de Clorhidrato de Bupropiona en pacientes que estén recibiendo 1 de estos 2 fármacos.

Las dosis orales múltiples de Bupropiona 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 Clorhidrato de Bupropiona con Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) puede provocar la elevación de la presión sanguínea.

Los estudios sugieren que la exposición a la Bupropiona se puede aumentar cuando los comprimidos de acción prolongada se toman con los alimentos.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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.

Disturbios del sistema inmune

Común: anorexia

No común: pérdida de peso

Muy raro: trastornos en la glucosa sanguínea

Disturbios psiquiátricos

Muy común: insomnio

Común: agitación, ansiedad

No común: depresión, confusión mental,

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

Muy común: agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, sueños extraños, despersonalización, delirio, paranoia.

Disturbios del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Común: temblor, vértigo, trastornos del paladar

No común: disturbios en la concentración

Raros: convulsiones (ver advertencias)

Muy raro: distonía, ataxia, parkinsonismo, alteraciones en la coordinación motriz, alteraciones de la memoria, parestesias, síncope.

Disturbios oculares

Común: trastornos de la visión

Disturbios en el oído / laberinto

Común: chillido

Disturbios cardíacos

No común: taquicardia

Muy raros: palpitaciones

Disturbios vasculares

Común: aumento de la presión sanguínea (en algunos casos grave), calor y rubor.

Muy raros: vasodilatación, hipotensión postural

Disturbios gastrointestinales

Muy común: boca seca, trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Comunes: dolor abdominal, constipación

Disturbios hepatobiliares:

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

Disturbios de la piel y del tejido subcutáneo

Común: rash, prurito, sudoración

Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens – Johnson (vea disturbios del sistema inmune")

Disturbios músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: movimientos involuntarios

Disturbios del sistema urinario:

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

Disturbios generales

Comunes: fiebre, dolor en el pecho, astenia.

SOBREDOSIS

Se describieron casos de ingestión aguda de dosis de hasta 10 veces mayores que las dosis terapéuticas máximas. Además de los eventos descriptos en el ítem Reacciones adversas, la sobredosis ha ocasionado síntomas que incluyen somnolencia, reducción del nivel de conciencia y alteraciones del ECGs, tales como disturbios 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 la oxigenación y ventilación adecuadas, También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce ningún antídoto específico para la Bupropiona. El gerenciamiento futuro se debe realizar de acuerdo con las indicaciones clínicas y las recomendaciones del centro de toxicología de referencia, cuando esté disponible.

ALMACENAMIENTO

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

El plazo de validez del medicamento se encuentra impreso en su embalaje externo.

Lote, fecha de fabricación y vencimiento: ver embalaje externo.

BUTRINO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
Reg. ISP N° F-19319

BIBLIOGRAFÍA

www.ispch.cl

www.rxlist.com

www.uspdi.micromedex.com