

Ref. N° 13649/09

Registro ISP N° F-18.118/10

~~FOLLETO PARA INFORMACIÓN AL MÉDICO DEL PRODUCTO~~  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
~~ANFEBUTAMONA clorhidrato (BUPROPION HCl)~~  
**ANFEBUTAMONA clorhidrato (BUPROPION HCl)**  
~~comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 150 mg~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE BUENOS AIRES	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
27 JUN 2010	
N° Ref..	13649/09
N° Registro:	F-18.118/10
Firma Profesional:	

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:  
Anfebutamona (Bupropión)..... 150 mg  
(Como clorhidrato)

Excipientes: ~~Hidroxipropilmetilcelulosa~~ **Hipromelosa K4M**, acetilcisteína, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, ~~recubrimiento:~~ colorante azul FD&C azul N°2, colorante rojo FD&C rojo N°40, óxido de hierro negro, ~~mezcla colorante blanco-alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco.~~

**FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos de liberación prolongada..

**DATOS CLÍNICOS**

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tratamiento de la depresión. Coadyuvante en el tratamiento para el abandono del hábito tabáquico.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Los comprimidos de Anfebutamona clorhidrato (Bupropión HCl) deben tragarse enteros. Los comprimidos no deben triturarse o masticarse ya que puede conducir a un incremento del riesgo de efectos adversos incluyendo convulsiones.

Anfebutamona (Bupropión) puede tomarse con o sin alimentos

**Uso en Adultos**

**Tratamiento de la depresión:**

La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día **por la mañana**. En los estudios clínicos no se ha establecido una dosis óptima. Si no se observa una mejoría tras 4 semanas de tratamiento con la dosis de 150 mg, ésta puede incrementarse a 300 mg ~~una vez al día~~ **administrados como 150 mg dos veces al día con un intervalo de 8 horas entre ambas dosis**. Deberán transcurrir al menos 24 horas entre las dosis.

El comienzo de la acción se ha visto a los 14 días de iniciar el tratamiento con Anfebutamona clorhidrato (Bupropión HCl) . Al igual que otros antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de Anfebutamona clorhidrato (Bupropión HCl) puede no ser evidente hasta después de transcurridas varias semanas de tratamiento.

Los pacientes con depresión deben ser tratados por un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que el paciente queda libre de síntomas.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

El insomnio es un acontecimiento adverso muy frecuente, que suele ser transitorio y que se puede disminuir evitando la administración justo antes de acostarse (siempre y cuando se deje al menos 24 horas entre las dosis).

Terapia de mantenimiento: Es de consenso general que en episodios agudos de depresión se requiere un tratamiento antidepresivo de a lo menos 6 meses. Anfebutamona clorhidrato es eficaz en tratamientos de largo plazo (hasta 1 año). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente.

Dosis en insuficiencia hepática: La dosis no debe exceder en 150 mg en días alternos.

Cuando se cambia el tratamiento de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), de administración 2 veces al día, a Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), comprimidos de liberación modificada una vez al día, se debe administrar la misma dosis total diaria, siempre que sea posible.

Tratamiento coadyuvante para el abandono de hábito de fumar:

Adultos

Tratamiento inicial

Se recomienda que el tratamiento comience mientras el paciente todavía fuma, y se elija un "día de interrupción" en las dos primeras semanas de tratamiento con Anfebutamina (bupropión) generalmente en la segunda semana.

El tratamiento debería continuar durante 7 semanas.

Si el paciente no realiza un significativo avance hacia la abstinencia en torno a la séptima semana de tratamiento, es muy poco probable que deje de fumar durante este intento y debería considerarse la discontinuación del tratamiento.

La dosis inicial es de 150 mg/día durante tres días, aumentando a 150 mg dos veces al día. Las tomas se deben ingerir con un intervalo de al menos 8 horas entre dos dosis sucesivas, sin exceder la dosis máxima de 300 mg/día.

La dosis máxima en cada toma no debe ser mayor de 150 mg, y la dosis total diaria no debería exceder de los 300 mg durante el tratamiento de mantención.

El insomnio es un efecto adverso muy poco común que frecuentemente es transitorio. El insomnio se puede reducir evitando la dosis a la hora de dormir (siempre que hayan transcurrido cuando menos 8 horas entre las dosis) o, si está clínicamente indicado, con reducción de la dosis.

Como muchos pacientes que intentan dejar de fumar experimentan múltiples recaídas, la posibilidad de que el tratamiento con Anfebutamona clorhidrato de liberación prolongada deba continuar por períodos más prolongados debe determinarse en forma individual.

La posología recomendada no requiere modificarse si Anfebutamona clorhidrato se usa en combinación con Sistemas Transdérmicos de Nicotina para la dependencia a la nicotina.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Tratamiento de mantenimiento:**

**La valoración sistemática de anfebutamona (bupropión) a dosis de 300 mg/día para la prevención de recaídas demostró que el tratamiento hasta un año fue bien tolerado y eficaz en tal prevención. Se debe determinar en cada paciente si se debe continuar el tratamiento con Anfebutamona clorhidrato durante períodos mayores de 12 meses.**

**Uso en Niños y Adolescentes**

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), no está indicado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver advertencias y precauciones de empleo). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), en pacientes menores de 18 años de edad.

**Uso en Ancianos**

La eficacia no se ha demostrado de forma concluyente en los pacientes ancianos. En un ensayo clínico realizado, los pacientes ancianos recibieron las mismas dosis que los pacientes adultos (ver Uso en Adultos). No puede descartarse que algunas personas ancianas sean más sensibles al tratamiento.

**Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática**

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (ver advertencias y precauciones de empleo). Debido a que en pacientes con insuficiencia leve a moderada aumenta la variabilidad farmacocinética, la dosis recomendada en esta población es de 150 mg una vez al día.

**Uso en pacientes con Insuficiencia Renal**

La dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día, debido a que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), y sus metabolitos activos pueden acumularse en estos pacientes en una cantidad mayor de lo habitual. (ver advertencias y precauciones de empleo)

**Interrupción del tratamiento**

Aunque en los ensayos clínicos con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), no se observaron reacciones de retirada (medidas como acontecimientos adversos comunicados espontáneamente, en lugar de datos recogidos mediante escalas de evaluación), puede considerarse realizar una reducción progresiva del tratamiento.

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas y no puede descartarse que se produzca un efecto rebote o reacciones de retirada.

**CONTRAINDICACIONES**

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), está contraindicado en :

- pacientes con hipersensibilidad a Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), o a alguno de los excipientes **de la formulación.**
- pacientes que tomen otros medicamentos que contengan Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), ya que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente.
- pacientes con un trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones.
- Pacientes con un tumor del sistema nervioso central (SNC).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

- pacientes que, en cualquier momento durante el tratamiento, estén en proceso de suspensión brusca del alcohol o de cualquier medicamento que esté asociado con riesgo de convulsiones (en particular, benzodiazepinas y fármacos del tipo de las benzodiazepinas).
- pacientes con cirrosis hepática grave.
- pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

Está contraindicado el uso concomitante de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl). En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

#### **Convulsiones**

No deberá excederse la dosis recomendada de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), comprimidos de liberación modificada, ya que la administración de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. En los ensayos clínicos con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), comprimidos de liberación modificada, a dosis de hasta 450 mg al día, la incidencia global de convulsiones fue aproximadamente de un 0,1%.

Existe un riesgo aumentado de aparición de convulsiones con el uso de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), debe usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan uno o más factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo.

Debe evaluarse en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones, que incluyen:

- Administración concomitante de otros medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones (p.ej. antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante).
- Uso abusivo de alcohol (ver también Advertencias y precauciones de empleo)
- Historia de traumatismo craneal.
- Diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina.
- Uso de estimulantes o productos anorexígenos.

La administración de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), deberá interrumpirse, y no reiniciarse, en pacientes que tengan convulsiones durante el tratamiento.

En un análisis de 24 estudios 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 antidepresivos 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.

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

#### **INTERACCIONES**

Debido a interacciones farmacocinéticas, los niveles plasmáticos de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), o sus metabolitos pueden alterarse, lo que puede aumentar la posibilidad de aparición de reacciones adversas (p. ej. sequedad de boca, insomnio, convulsiones). Por consiguiente, se tendrá precaución cuando se administre concomitantemente Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), con fármacos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl).

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), inhibe el metabolismo a través del citocromo P450 2D6.

Se aconseja tener precaución cuando se administren concomitantemente fármacos que se metabolizan por esta enzima.

#### **Neuropsiquiatría**

##### ***Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico***

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas, o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se produzca su mejoría. La experiencia indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

En un meta-análisis de ensayos clínicos con fármacos antidepresivos controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, se observó un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

A la terapia farmacológica se debe acompañar una estrecha supervisión de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de hacer cambios de dosis.

Se debe de alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios raros de comportamiento y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Se debe tener en cuenta que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos puede estar relacionada tanto con la enfermedad subyacente como con el tratamiento farmacológico (ver Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar, ~~ver sección 4.8~~).

Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de una interrupción de la medicación, en pacientes que sufran la aparición de ideación o conducta suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, aparecen de forma brusca o no son los que el paciente presentaba inicialmente.

***Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar***

Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos (~~ver sección 4.8~~). En particular, se han

observado casos de sintomatología psicótica y maniaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, un episodio de depresión mayor puede ser la primera manifestación de un trastorno bipolar. Generalmente, y aunque no se haya demostrado en ensayos clínicos controlados, se cree que el tratamiento de estos episodios sólo con un medicamento antidepresivo puede incrementar el riesgo de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. Hay datos clínicos limitados sobre el uso de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en combinación con eutimizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, que sugieren una menor frecuencia de viraje a manía. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser adecuadamente evaluados para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que comprenda antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Los datos obtenidos en animales sugieren un potencial abuso del fármaco. No obstante, los estudios sobre el potencial de abuso realizados con personas y una extensa experiencia clínica demuestran que el potencial abuso de es bajo.

Existe poca experiencia clínica sobre la administración de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en pacientes con terapia electroconvulsiva (TEC). Se debe ejercer especial atención en aquellos pacientes que reciban TEC de forma concomitante con el tratamiento con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl)

***Hipersensibilidad***

Deberá interrumpirse rápidamente la administración de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben saber que los síntomas pueden progresar o recidivar tras la interrupción

de la administración de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) y deben asegurarse de que se administre el tratamiento sintomático durante un periodo de tiempo adecuado (al menos de una semana). Los síntomas habitualmente incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria o dolor torácico; no obstante reacciones más graves pueden dar lugar a angioedema, disnea/broncoespasmo, shock anafiláctico, eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson. También se ha comunicado la aparición de artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de una hipersensibilidad retardada (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, los síntomas mejoraron tras interrumpir la administración de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) e iniciar tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides y se resolvieron con el tiempo.

#### Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular, por lo que debe prestarse especial atención al tratar a estos pacientes. Sin embargo, Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) fue generalmente bien tolerado en estudios de deshabituación tabáquica en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (Ver propiedades farmacodinámicas)

#### Presión arterial

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) ha demostrado no inducir incrementos significativos en la presión arterial en pacientes no deprimidos con hipertensión en estadio I. Sin embargo, en la práctica clínica, se ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (ver sección 4.8) y requiere tratamiento agudo, en pacientes que recibieron Anfebutamona HCl (Bupropión HCl). Esto se ha observado en pacientes que podían tener hipertensión preexistente o no.

Se debe determinar la presión arterial basal al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl).

El uso concomitante de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede dar lugar a aumentos en la presión arterial.

#### Grupos de pacientes específicos

Niños y adolescentes (menores de 18 años) – El tratamiento con antidepresivos está relacionado con un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Insuficiencia hepática – Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) se metaboliza ampliamente en el hígado formándose metabolitos activos los cuales son, a su vez, metabolizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropión en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) fueron más variables

entre pacientes. Por consiguiente, Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada ( ver posología y forma de administración)

Todos los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser vigilados estrechamente para determinar posibles efectos adversos (p. ej. insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados.

Insuficiencia renal – Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) se excreta principalmente en orina en forma de sus metabolitos. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal, Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus metabolitos activos pueden acumularse en un mayor grado que el habitual. El paciente debe ser vigilado estrechamente para detectar posibles reacciones adversas (p. ej. insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados (ver posología y administración ).

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como los inhibidores de la monoaminoxidasa A y B también potencian las vías catecolaminérgicas, mediante un mecanismo diferente al de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl), está contraindicado el uso concomitante de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (ver Contraindicaciones), ya que aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas por su administración conjunta. Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Anfebutamona HCl(Bupropión HCl). En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

El efecto de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl ) sobre otros medicamentos Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y desipramina a voluntarios sanos, de quienes se sabía que eran metabolizadores rápidos de la isoenzima CYP2D6, dio lugar a un gran aumento (2 a 5 veces) de la C<sub>máx</sub> y del AUC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 se mantuvo durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl).

La terapia concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Tales medicamentos incluyen ciertos antidepresivos (p. ej. desipramina, imipramina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tioridazina), betabloqueantes (p. ej. metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antiarrítmicos de la clase C1 (p. ej. propafenona, flecainida). Si se añade Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, deberá valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, deberá considerarse el beneficio esperado del tratamiento con Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) en comparación con los riesgos potenciales.

Aunque citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente por la CYP2D6, en un estudio clínico se observó que Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) incrementó la C<sub>máx</sub> y del AUC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente.

**El efecto de otros medicamentos sobre Anfebutamona HCl (Bupropión HCl)**

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (ver sección 5.2). La co-administración de medicamentos que pueden afectar la ~~producción~~ ~~de~~ ~~esta~~ ~~enzima~~ isoenzima CYP2B6 (p. ej. sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la interacción con la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente Anfebutamona HCl(Bupropión HCl)/hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad.

Como Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p. ej. carbamazepina, fenitoina) o que inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar a su eficacia y seguridad clínica.

En una serie de estudios realizados con voluntarios sanos, con dosis de ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg administradas dos veces al día, la exposición de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) y sus principales metabolitos se redujo aproximadamente entre un 20 y un 80% dependiendo de la dosis empleada ~~de 100 mg a 600 mg~~. Este efecto se cree que es debido a la inducción del metabolismo de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl). Los pacientes que reciben ritonavir pueden necesitar un incremento de la dosis de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) sin superar la dosis máxima recomendada.

**Otra información sobre interacciones**

La administración concomitante de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) a pacientes que reciben o bien levodopa o bien amantadina debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de reacciones adversas (p. ej. náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos – ver Reacciones adversas ) en pacientes que reciben Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) junto con levodopa o con amantadina.

Aunque los datos clínicos no han identificado la existencia de una interacción farmacocinética entre Anfebutamona HCl (Bupropión HCl ) y alcohol, en algunas ocasiones se ha notificado la aparición de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de una disminución de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl ). Durante el tratamiento con Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse al mínimo.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y benzodiazepinas administrados de forma concomitante. De acuerdo a las rutas metabólicas in vitro, no existen razones para tal interacción. Tras la administración concomitante de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) con diazepam en voluntarios sanos, se produjo menos sedación que cuando se administró únicamente diazepam.

No se ha realizado una evaluación sistemática de la combinación de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) con antidepresivos (excepto desipramina y citalopram), benzodiazepinas (excepto diazepam), o neurolépticos. Así mismo, existe una experiencia clínica limitada del uso con la Hierba de San Juan (hipérico).

El uso concomitante de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede provocar elevaciones de la presión arterial.

**EMBARAZO Y LACTANCIA**

No se ha establecido la seguridad de uso de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en el embarazo en humanos.

En un estudio retrospectivo no se observó un porcentaje mayor de malformaciones congénitas o cardiovasculares entre más de 1.000 mujeres expuestas a Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en el primer trimestre de embarazo, en comparación con otros antidepresivos.

La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no indica que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o el desarrollo perinatal o postnatal.

La exposición de los animales fue similar a la exposición sistémica alcanzada en humanos a los que se administró la dosis máxima recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

La administración de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl) durante el embarazo sólo debe considerarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Como Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana, se debe aconsejar a las madres que no amamenten mientras tomen Anfebutamona HCl (Bupropión HCl)

**EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Como con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) puede afectar la capacidad para realizar tareas que requieren discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas. Por consiguiente, los pacientes deben tener precaución antes de conducir o de usar máquinas hasta que estén seguros de que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) no afecta negativamente su capacidad.

**REACCIONES ADVERSAS**

La relación siguiente facilita información acerca de las reacciones adversas que se han identificado a partir de la experiencia clínica, clasificadas según la incidencia y sistema del organismo.

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

Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad como urticaria
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad mas graves incluyendo angioedema, disnea / broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Pérdida de peso
	Muy raras	Alteraciones de glucosa en sangre
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio ( ver Posología y administración)
	Frecuentes	Agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Depresión ( Advertencias y precauciones de empleo).
	Muy raras	Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, trastornos del sueño incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoides.
	Frecuencia desconocida	Ideación y comportamiento suicida ***
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Temblor, mareo, alteraciones del sentido del gusto ( <b>disgeusia</b> )
	Poco frecuentes	Dificultad para concentrarse.
	Raras	Convulsiones (ver abajo) **
	Muy raras	Distonia, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope.
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones de la visión.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Muy raras	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor.
	Muy raras	Vasodilatación, hipotensión postural.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, trastorno gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos.
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, sudoración.
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, exacerbación de la psoriasis.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Fasciculaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre, dolor torácico, astenia.

\* Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma de reacciones cutáneas. Ver "Trastornos del sistema inmunológico" y "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo".

\*\* La incidencia de convulsiones es de aproximadamente el 0,1% (1/1.000). El tipo más frecuente de crisis es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de crisis que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-ictal o a alteración de la memoria (ver sección Advertencia y Precauciones).

\*\*\* Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante la terapia con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) o poco después de la interrupción del tratamiento (ver Advertencia y precauciones).

### **SOBREDOSIS**

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica máxima. Además de los acontecimientos comunicados como reacciones adversas, la sobredosis ha dado origen a la aparición de síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de conciencia y/o cambios en el ECG tales como alteraciones en la conducción (incluyendo prolongación del QRS), arritmias y taquicardia. También se ha comunicado la prolongación del intervalo QTc, generalmente observado conjuntamente con la prolongación del QRS y un aumento de la frecuencia cardíaca. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento.

**Tratamiento:** en caso de sobredosis, se aconseja ingresar al paciente en un hospital. Se deben monitorizar las constantes vitales y el ECG.

Asegurar una vía respiratoria, y la oxigenación y la ventilación adecuadas. Se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica del paciente.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros Antidepresivos.

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la acción de ninguna monoaminooxidasa.

Se desconoce el mecanismo de acción de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) como antidepresivo. No obstante, se supone que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

En un estudio realizado con voluntarios sanos, no se observó un efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTcF tras 14 días de tratamiento hasta alcanzar el equilibrio estacionario, entre los comprimidos de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) de liberación modificada (450 mg/día) y el placebo.

La actividad antidepresiva de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) se estudió en un programa de desarrollo clínico que incluyó un total de 1.155 pacientes con depresión mayor a los que se les administró Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y 1.868 pacientes a los que se les administró Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en formulación para administración 2 veces/día.

Siete de los estudios examinaron la eficacia de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl): 3 de ellos se realizaron en Europa con dosis de hasta 300 mg al día y los otros 4 se realizaron en Estados Unidos con un rango de dosis flexible de hasta 450 mg/día. Además, 9 estudios clínicos realizados en pacientes con depresión mayor que recibieron Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) 2 veces/día, se consideran de apoyo sobre la base de la bioequivalencia de los comprimidos de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) (una vez/día) y Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) 2 veces/día.

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) demostró superioridad estadística sobre placebo determinada por la mejoría en la puntuación total de la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en uno de los dos estudios idénticos en los que se usaron rangos de dosis de 150-300 mg. Los porcentajes de respuesta y de remisión también fueron estadísticamente superiores, de forma significativa, para Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) en comparación con placebo. En un tercer estudio realizado en pacientes ancianos no se observó una superioridad estadística sobre placebo en la variable primaria, cambio medio respecto a la basal en la escala MADRS (última observación arrastrada), aunque sí

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

se observaron efectos estadísticamente significativos en análisis secundarios (casos observados).

Se observó un beneficio significativo en la variable primaria en 2 de los 4 estudios realizados en Estados Unidos con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) (300-450 mg). De estos 2 estudios positivos, uno de ellos fue un estudio controlado con placebo y el otro un estudio con control activo, ambos en pacientes con depresión mayor.

En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que había respondido a 8 semanas de tratamiento agudo con Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) 2 veces/día en una fase abierta, fueron aleatorizados a recibir bupropión 2 veces/día o placebo durante las 44 semanas siguientes. Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) 2 veces/día demostró superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo ( $p < 0,05$ ) en el resultado de la variable primaria. La incidencia del mantenimiento del efecto durante las 44 semanas del periodo de seguimiento doble ciego, fue de un 64% y un 48% para Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) 2 veces/día y placebo, respectivamente.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

#### Absorción

Tras la administración oral de 300 mg de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) una vez al día en forma de un comprimido de liberación modificada a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) de aproximadamente 160 nanogramos por ml al cabo de unas 5 horas. En el estado de equilibrio estacionario, los valores de la  $C_{máx}$  y del AUC de hidroxibupropión son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl). La  $C_{máx}$  de treohidrobupropión en estado de equilibrio estacionario es comparable a la  $C_{máx}$  de bupropión, mientras que el AUC de treohidrobupropión es aproximadamente 5 veces mayor que el de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), siendo las concentraciones plasmáticas de eritrohidrobupropión comparables a las de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl). Los niveles plasmáticos máximos de hidroxibupropión se alcanzan después de unas 7 horas, mientras que los de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión se alcanzan después de unas 8 horas. Los valores del AUC y de la  $C_{máx}$  de Anfebutamona HCl (bupropión HCl) y de sus metabolitos activos hidroxibupropión y treohidrobupropión aumentan en proporción a la dosis a lo largo de un intervalo de dosis de 50-200 mg, tras administrar una dosis única y a lo largo de un intervalo de dosis de 300-450 mg/día en administración crónica.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl); los datos de excreción en orina, sin embargo, señalan que al menos un 87% de la dosis de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) es absorbida.

La absorción de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) comprimidos de liberación modificada no está significativamente afectada cuando se toma junto con alimentos.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Distribución

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aparente de aproximadamente 2.000 litros.

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), hidroxibupropión y treohidrobupropión se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente).

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus metabolitos activos se excretan en leche humana. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Estudios en voluntarios sanos con tomografía de emisión de positrones, demuestran que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) penetra en el sistema nervioso central y se une al sistema de transporte de la recaptación de dopamina en el estriado (aproximadamente un 25% a dosis de 150 mg dos veces al día).

Metabolismo

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) se metaboliza ampliamente en humanos. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos en plasma: hidroxibupropión y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Éstos pueden tener importancia clínica, ya que sus concentraciones en plasma son tan altas o más que las de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl). Los metabolitos activos son posteriormente metabolizados a metabolitos inactivos (algunos de los cuales no se han caracterizado completamente pero pueden incluir conjugados) y excretados en orina.

Estudios in vitro indican que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 y, en menor medida, por CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 y 2E1. Por el contrario, la formación de treohidrobupropión implica un proceso de reducción del grupo carbonilo, en el cual no intervienen las isoenzimas del citocromo P450 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se ha estudiado qué capacidad tienen treohidrobupropión y eritrohidrobupropión para inhibir la acción del citocromo P450.

Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) e hidroxibupropión son inhibidores de la isoenzima CYP2D6, siendo los valores de  $K_i$  de 21 y  $13,3\mu\text{M}$ , respectivamente (ver interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se ha demostrado que Anfebutamona HCl (bupropión HCl) induce su propio metabolismo en animales, tras su administración subcrónica. En humanos, no hay prueba de inducción enzimática de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) o hidroxibupropión en voluntarios o pacientes que reciben las dosis recomendadas de hidrocloreuro de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) durante 10 a 45 días.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Eliminación**

Después de administrar por vía oral 200mg de 14C-bupropión en humanos, se recuperó en orina y heces un 87% y 10% de la dosis radiactiva, respectivamente. La fracción de la dosis de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) que se excretó de forma inalterada fue sólo del 0,5%, un hallazgo concordante con el extenso metabolismo de Anfebutamona HCl(Bupropión HCl). Menos del 10% de esta dosis marcada con 14C fue recogida en la orina en forma de metabolitos activos.

El aclaramiento aparente medio tras administración por vía oral de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) es de aproximadamente 200 l/h y la semivida media de eliminación de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) es de aproximadamente 20 horas.

La semivida de eliminación de hidroxibupropión es de aproximadamente 20 horas. Las semividas de eliminación de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente), y los valores de AUC en el estado estacionario son 8 y 1,6 veces superiores a los de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl), respectivamente. El estado estacionario para Anfebutamona HCl (bupropión HCl) y sus metabolitos se alcanza en 8 días.

**Grupos de Pacientes Especiales:****Pacientes con insuficiencia renal**

La eliminación de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus principales metabolitos activos puede verse reducida en pacientes con función renal alterada. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal terminal o con una alteración de la función renal de moderada a grave que indican que la exposición a Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y/o sus metabolitos aumentó.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

La farmacocinética de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus metabolitos activos no se diferencia de forma estadísticamente significativa en pacientes con cirrosis leve a moderada respecto a los voluntarios sanos, aunque se observó más variabilidad entre los pacientes (ver sección 4.4). En pacientes con cirrosis hepática grave, los valores de  $C_{máx}$  y AUC de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximadamente del 70% y 3 veces, respectivamente) y fueron más variables cuando se compararon con los valores de los voluntarios sanos; la media de la semivida fue también más prolongada (aproximadamente en un 40%).

En cuanto a hidroxibupropión, la  $C_{máx}$  media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de  $T_{máx}$  más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de las semividas fueron más prolongadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, la  $C_{máx}$  media tendió a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de  $T_{máx}$  más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida

media más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver Contraindicaciones).

#### Pacientes ancianos

Los estudios farmacocinéticos realizados con ancianos han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocinética de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y la de sus metabolitos en ancianos no se diferencia de las correspondientes en adultos más jóvenes. En otro estudio farmacocinético, a dosis únicas y dosis repetidas, se ha señalado que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) y sus metabolitos pueden acumularse en mayor grado en los ancianos. En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en cuanto a tolerabilidad entre pacientes ancianos y más jóvenes, pero no puede descartarse que los pacientes ancianos presenten una mayor sensibilidad (ver Advertencias y Precauciones de empleo).

#### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

~~En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) varias veces mayores que las terapéuticas para humanos han producido, entre otros, los siguientes síntomas relacionados con la dosis: ataxia y convulsiones en ratas, debilidad general, temblores y omosis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. Como en animales, pero no en personas, existe inducción enzimática, las exposiciones sistémicas fueron similares a las correspondientes observadas en personas a las que se administró la dosis máxima recomendada.~~

~~En animales se observan alteraciones hepáticas pero son reflejo de la acción de un inductor enzimático hepático. A las dosis recomendadas en humanos, Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente, en la evaluación y determinación del riesgo del uso de Anfebutamona HCl (Bupropión HCl)~~

~~Los datos sobre genotoxicidad indican que Anfebutamona HCl (Bupropión HCl) es un mutágeno bacteriano débil aunque no es mutágeno en células de mamíferos y, por tanto, carece de importancia como agente genotóxico humano.~~

~~Estudios realizados con ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.~~

#### PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz, a no más de 25°C.

#### BIBLIOGRAFIA

- Vidal 2008 Le Dictionnaire, pág. 2618 - 2619 - 2620
- AHFS Drug Information págs. 2337 - 2338 - 2339 - 2340- 2341- 2342 -2343-2344- 2345 - 2346-2347

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL