

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bupropión Sandoz 150 mg comprimidos de liberación modificada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación modificada contiene 150 mg de bupropión hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

Comprimido de color blanco a ligeramente amarillento, redondo, biconvexo (diámetro de aproximadamente 7,5 mm) liso en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bupropión está indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso en Adultos

La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día. 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 se puede incrementar a 300 mg una vez al día. Debe transcurrir un intervalo de al menos 24 horas entre las dosis.

El comienzo de la acción se ha visto a los 14 días de iniciar el tratamiento con bupropión. Al igual que otros antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de bupropión 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.

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

Población pediátrica

Bupropión no está indicado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección 4.4). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bupropión en pacientes menores de 18 años de edad.

Edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Bupropión se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). 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.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día, debido a que bupropión y sus metabolitos activos se pueden acumular en estos pacientes en una cantidad mayor de lo habitual (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento

Aunque en los ensayos clínicos con bupropión no se observaron reacciones de retirada (medidas como acontecimientos adversos notificados espontáneamente, en lugar de datos recogidos mediante escalas de evaluación), se puede considerar realizar una reducción progresiva del tratamiento. Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas y no se puede descartar que se produzca un efecto rebote o reacciones de retirada.

Forma de administración

Los comprimidos de bupropión de liberación modificada se deben tragar enteros. Los comprimidos no se deben cortar, triturar o masticar ya que esto puede conducir a un mayor riesgo de reacciones adversas, incluyendo convulsiones.

Los comprimidos de bupropión de liberación modificada se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Bupropión está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bupropión está contraindicado en pacientes que toman otros medicamentos que contengan bupropión, ya que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente y para evitar sobredosis.

Bupropión está contraindicado en pacientes con un trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones.

Bupropión está contraindicado en pacientes con un tumor del sistema nervioso central.

Bupropión está contraindicado en 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 o de retirada (en particular, benzodiazepinas y medicamentos del tipo de las benzodiazepinas).

Bupropión está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave.

Bupropión está contraindicado en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

Está contraindicado el uso concomitante de bupropión e inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con bupropión. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de bupropión comprimidos de liberación modificada, ya que la administración de bupropión está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. En los ensayos clínicos con bupropión 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 bupropión en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. Bupropión debe usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan uno o más factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo.

Se debe evaluar 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 sección 4.3),
- historia de traumatismo craneal,
- diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina,
- uso de estimulantes o productos anorexígenos.

La administración de bupropión se debe interrumpir, y no reiniciarse, en pacientes que tengan convulsiones durante el tratamiento.

Interacciones (ver sección 4.5)

Debido a interacciones farmacocinéticas, los niveles plasmáticos de bupropión o sus metabolitos se pueden alterar, 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 bupropión con medicamentos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de bupropión.

Bupropión inhibe el metabolismo a través del citocromo P450 2D6. Se aconseja tener precaución cuando se administren concomitantemente medicamentos que se metabolizan por esta enzima.

Datos de la literatura indican que los medicamentos que inhiben el CYP2D6 pueden producir una concentración reducida de endoxifeno que es el metabolito activo de tamoxifeno. Por lo tanto, el uso de bupropión, que es un inhibidor del CYP2D6, se debe evitar cuando sea posible durante el tratamiento con tamoxifeno (ver sección 4.5).

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.

A la terapia farmacológica se debe acompañar una estrecha supervisión de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y después de hacer cambios de dosis. Se debe de alertar a los pacientes (y 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 notificado 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, (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 bupropión 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 medicamento. No obstante, los estudios sobre el potencial de abuso realizado con personas y una extensa experiencia clínica demuestran que el potencial abuso de bupropión es bajo.

Existe poca experiencia clínica sobre la administración de bupropión en pacientes con terapia eletroconvulsiva TEC. Se debe ejercer especial atención en aquellos pacientes que reciban TEC de forma concomitante con el tratamiento con bupropión.

Hipersensibilidad

Se debe interrumpir rápidamente la administración de bupropión si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben saber que los síntomas pueden progresar o recidivar tras la interrupción del tratamiento con bupropión y se deben asegurar 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 notificado 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 el tratamiento con bupropión e iniciar tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides y se resolvieron con el tiempo.

Enfermedad cardiovascular

Existe limitada experiencia clínica sobre el uso de bupropión en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. Se debe prestar especial atención al tratar a estos pacientes. Sin embargo, bupropión fue generalmente bien tolerado en estudios de deshabituación tabáquica en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (ver sección 5.1).

Presión arterial

Bupropión 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 bupropión. Esto se ha observado en pacientes que podían tener hipertensión pre-existente o no.

Se debe determinar la presión arterial basal al inicio del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión pre-existente. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de bupropión.

El uso concomitante de bupropión y un sistema transdérmico de nicotina puede dar lugar a aumentos en la presión arterial.

Síndrome de Brugada

Bupropión puede desenmascarar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria rara de los canales de sodio cardiacos con cambios característicos en el ECG (bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede conducir a una parada cardiaca o muerte súbita. Se recomienda precaución en pacientes con síndrome de Brugada o antecedentes familiares de parada cardiaca o muerte súbita.

Grupos de pacientes específicos

Población pediátrica

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

Bupropión 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 bupropión fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, bupropión se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

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

Insuficiencia renal

Bupropión se excreta principalmente en orina en forma de sus metabolitos. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal, bupropión y sus metabolitos activos se pueden acumular 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 pueden indicar que los niveles de la sustancia activa o de los metabolitos son elevados (ver sección 4.2).

Edad avanzada

No se ha demostrado la eficacia de forma concluyente en los pacientes de edad avanzada. En un ensayo clínico realizado, los pacientes de edad avanzada recibieron las mismas dosis que los adultos (ver secciones 4.2 y 5.2). No se puede descartar que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al tratamiento.

Interferencia con los análisis de orina

Dado que bupropión tiene una estructura química similar a las anfetaminas, bupropión interfiere con los análisis rápidos de orina para determinación de medicamentos, lo que puede dar lugar a un resultado falso positivo en particular para anfetaminas. Un resultado positivo debe ser confirmado con un método más específico.

Formas de administración inadecuadas

Bupropión está formulado para uso oral solamente. Se ha notificado la inhalación de comprimidos triturados o la inyección de bupropión disuelto, lo que puede llevar a una liberación rápida, a una absorción más rápida y a una potencial sobredosis.

Se han notificado convulsiones y/o casos de muerte cuando bupropion se ha administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

Síndrome serotoninérgico

Ha habido informes posteriores a la comercialización de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, cuando se administra de forma concomitante bupropión y un agente serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) (ver sección 4.5). Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (p.ej., hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náuseas, vómitos, diarrea). Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Bupropión Sandoz contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de liberación modificada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como los inhibidores de la monoamino-oxidasa A y B también potencian las vías catecolaminérgicas, mediante un mecanismo diferente al de bupropión, está contraindicado el uso concomitante de bupropión e inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs) (ver sección 4.3), ya que aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas por su administración concomitante. Deben transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con bupropión. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

Efecto de bupropión 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 hidrocloreuro de bupropión 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 $C_{máx}$ y del AUC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 se mantuvo durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de bupropión.

El tratamiento concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 se debe iniciar 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 bupropión al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, se debe valorar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, se debe considerar el beneficio esperado del tratamiento con bupropión frente a los riesgos potenciales.

Ha habido notificaciones posteriores a la comercialización de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, cuando se administra bupropión de forma concomitante con agentes serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) (ver sección 4.4).

Los medicamentos que requieren de una activación metabólica por el CYP2D6 para que sean efectivos (p.ej., tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran concomitantemente con inhibidores del CYP2D6 como bupropión (ver sección 4.4).

Aunque citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente por la CYP2D6, en un estudio clínico se observó que bupropión incrementó la $C_{máx}$ y del AUC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente.

La administración concomitante de digoxina con bupropión puede disminuir los niveles de digoxina. En base a la comparación de un estudio cruzado en voluntarios sanos, se observó una disminución del AUC (0-24 h) y un aumento del aclaramiento renal de digoxina. Los médicos deben ser conscientes de que los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropión, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible toxicidad por digoxina.

Efecto de otros medicamentos sobre bupropión

Bupropión 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 al metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (p. ej., sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida,

ifosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropión y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropión/hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad.

Metamizol puede inducir enzimas metabolizadoras incluyendo CYP2B6 y CYP3A4.

La coadministración de metamizol con bupropión puede causar una reducción de las concentraciones plasmáticas de bupropión con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra metamizol simultáneamente; la respuesta clínica y/o los niveles de sustancia activa se deben controlar según proceda.

Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropión concomitantemente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p. ej., carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz) 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 al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg administradas dos veces al día, la exposición de bupropión y sus principales metabolitos se redujo aproximadamente entre un 20 y un 80% dependiendo de la dosis empleada (ver sección 5.2).

Asimismo, efavirenz 600 mg administrado una vez al día durante dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente un 55% en voluntarios sanos. Las consecuencias clínicas de la exposición reducida no son claras, pero pueden incluir una disminución de la eficacia en el tratamiento de depresión mayor. Los pacientes que reciben cualquiera de estos medicamentos con bupropión pueden necesitar un incremento de la dosis de bupropión sin superar la dosis máxima recomendada.

Otra información sobre interacciones

La administración concomitante de bupropión a pacientes que reciben o bien levodopa o bien amantadina se debe realizar con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de reacciones adversas (p. ej., náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos – ver sección 4.8) en pacientes que reciben bupropión concomitantemente con levodopa o con amantadina.

Aunque los datos clínicos no han identificado la existencia de una interacción farmacocinética entre bupropión 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 bupropión. Durante el tratamiento con bupropión el consumo de alcohol se debe evitar o reducir al mínimo.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropión 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 bupropión 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 bupropión 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 bupropión y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede provocar elevaciones de la presión arterial.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En algunos estudios epidemiológicos de mujeres embarazadas que se han expuesto a bupropión en el primer trimestre del embarazo, se ha notificado un aumento del riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares congénitas concretamente con defectos del septo ventricular y con defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos no son consistentes entre los diferentes estudios. Estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Bupropión no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con bupropión y cuando el resto de tratamientos alternativos no sean una opción.

Lactancia

Bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de no dar el pecho o no tratar con bupropión teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia al recién nacido/bebé y el beneficio del tratamiento con bupropion para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de bupropión en la fertilidad humana. Un estudio para la reproducción en ratas no mostró evidencias de alteraciones en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, bupropión 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 bupropión no afecta negativamente su capacidad.

4.8. Reacciones adversas

En la siguiente tabla se proporciona información de las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia clínica, clasificadas según la incidencia y sistema de órganos.

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Anemia, leucopenia y trombocitopenia.
Trastornos del Sistema inmunológico*	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria.
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad más 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	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Pérdida de peso

nutrición	Muy raras	Alteraciones de glucosa en sangre
	No conocida	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio (ver sección 4.2)
	Frecuentes	Agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Depresión (ver sección 4.4), confusión
	Muy raras	Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, sueños extraños incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoides
	No conocida	Ideación y comportamiento suicida***, psicosis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Temblor, mareo, alteraciones del sentido del gusto
	Poco frecuentes	Dificultad para concentrarse
	Raras	Convulsiones (ver abajo)**
	Muy raras	Distonía, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope
	No conocida	Síndrome serotoninérgico ****
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	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
	No conocida	Empeoramiento del síndrome de lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos 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 se pueden manifestar 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 4.4).

*** Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con bupropión o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

****El síndrome serotoninérgico se puede producir como consecuencia de una interacción entre bupropión y un medicamento serotoninérgico como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRS) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se ha notificado 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 consciencia y/o cambios en el electrocardiograma (ECG) tales como alteraciones en la conducción (incluyendo prolongación del QRS), arritmias y taquicardia. También se ha notificado 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 bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento. Se ha notificado además síndrome serotoninérgico.

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, la oxigenación y la ventilación adecuadas. Se recomienda el uso de carbón activo. No se conoce un antídoto específico para bupropión. Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros Antidepresivos, Código ATC: N06 AX12.

Mecanismo de acción

Bupropión 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 monoaminoxidasa.

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

Eficacia clínica

La actividad antidepresiva de bupropión se estudió en un programa de desarrollo clínico que incluyó un total de 1.155 pacientes a los que se les administró bupropión XR y 1.868 pacientes a los que se les administró bupropión SR con trastorno depresivo mayor (TDM). Siete de los estudios examinaron la eficacia de bupropión XR: 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 TDM que recibieron bupropión SR se consideran de apoyo sobre la base de la bioequivalencia de los comprimidos de bupropión XR (una vez al día) y bupropión SR (2 veces/día).

Bupropión XR demostró superioridad estadística sobre placebo determinada por la mejoría en la puntuación total de la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en 1 de los 2 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 con bupropión XR, de forma significativa, en comparación con placebo. En un tercer estudio realizado en pacientes de edad avanzada 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 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 bupropión XR (300 a 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 TDM. En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que había respondido a 8 semanas de tratamiento agudo con bupropión SR (300 mg/día) en una fase abierta, fueron aleatorizados a recibir bupropión SR o placebo durante las 44 semanas siguientes. Bupropión SR demostró superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo ($p < 0,05$) en 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 bupropión SR y placebo, respectivamente.

Seguridad clínica

En el Registro Internacional de Embarazos se ha observado prospectivamente que la proporción de defectos cardíacos de nacimiento, en embarazos expuestos a bupropión en el primer trimestre, es de 9/675 (1,3%).

En un estudio retrospectivo entre más de 1.000 mujeres expuestas a bupropión en el primer trimestre de embarazo, no se observó una proporción mayor de malformaciones congénitas o cardiovasculares, en comparación con otros antidepresivos.

En un estudio retrospectivo en el que se utilizan datos del Estudio Nacional de Prevención de los Defectos en el Nacimiento (National Birth Defects Prevention Study), se observó una relación estadísticamente significativa entre la aparición de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el bebé y el uso de bupropión durante el inicio del embarazo. No se observó ninguna relación entre el uso de bupropión en el embarazo y cualquier tipo de defecto cardíaco o con defectos combinados de corazón.

Otro análisis de datos del estudio de Defectos en el Nacimiento del Centro de Epidemiología Slone no encontró un aumento estadísticamente significativo de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo

en bebés cuyas madres usaron bupropión. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos del septo ventricular tras el uso de bupropión solo durante el primer trimestre del embarazo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 300 mg de hidrocloreto de bupropión 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 ng/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 bupropión. 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 bupropión, siendo las concentraciones plasmáticas de eritrohidrobupropión comparables a las de bupropión. 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 bupropión y de sus metabolitos activos hidroxibupropión y treohidrobupropión aumentan en proporción a la dosis a lo largo de un intervalo de dosis de 50 a 200 mg, tras administrar una dosis única y a lo largo de un intervalo de dosis de 300 a 450 mg/día en administración crónica.

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

La absorción de bupropión comprimidos de liberación modificada no está significativamente afectada cuando se toma junto con alimentos.

Distribución

Bupropión se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aparente de aproximadamente 2.000 litros.

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

Bupropión y sus metabolitos activos se excretan en leche humana. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que bupropión y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Estudios en voluntarios sanos con tomografía de emisión de positrones, demuestran que bupropión 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 o Biotransformación

Bupropión 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 bupropión. 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 bupropión 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 sección 4.5).

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

Bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de la isoenzima CYP2D6, siendo los valores de K_i de 21 y 13,3 μM , respectivamente (ver sección 4.5).

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

Eliminación

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

El aclaramiento aparente medio tras administración por vía oral de hidrocloreto de bupropión es de aproximadamente 200 l/h y la semivida media de eliminación de bupropión 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 modificadas (37 y 33 horas, respectivamente), y los valores de AUC en el estado estacionario son 8 y 1,6 veces superiores a los de bupropión, respectivamente. El estado estacionario para bupropión y sus metabolitos se alcanza en 8 días.

La película de recubrimiento insoluble de los comprimidos de liberación modificada puede permanecer intacta durante el tránsito intestinal y se elimina en las heces.

Grupos de Pacientes Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación de bupropión y sus principales metabolitos activos se puede ver 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 bupropión y/o sus metabolitos aumentó (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de bupropión 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 $C_{\text{máx}}$ y AUC de bupropión 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 modificada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxi bupropión, la $C_{\text{máx}}$ media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{\text{máx}}$ más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de las semividas fueron más modificadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, la $C_{\text{máx}}$ 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 $T_{\text{máx}}$ más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida media más modificada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver sección 4.3).

Edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos realizados con pacientes de edad avanzada han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocinética de bupropión y la de sus metabolitos en pacientes de edad avanzada no se diferencian de las correspondientes en adultos más jóvenes. En otro estudio farmacocinético, a dosis únicas y dosis repetidas, se ha señalado que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en mayor grado en los pacientes de edad avanzada.

En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en cuanto a tolerabilidad entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes, pero no se puede descartar que los pacientes de edad avanzada presenten una mayor sensibilidad (ver sección 4.4).

Liberación in-vitro de bupropión con alcohol

Análisis *in-vitro* demuestran que a altas concentraciones de alcohol (hasta un 40%), el bupropión se libera más rápidamente de los comprimidos de liberación modificada (hasta un 20% disuelto a las 2 horas) (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratas a exposiciones similares a aquellas obtenidas a la dosis máxima recomendada en humanos (en base a datos de exposición sistémica), revelaron que no hay efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo fetal. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en conejos con dosis de hasta 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la comparación mg/m^2 (no se dispone de datos de exposición sistémica) sólo revelaron un ligero aumento de variaciones óseas (incidencia mayor de las variaciones anatómicas frecuentes de costillas torácicas accesorias y un retraso de la osificación de las falanges). Además a dosis maternalmente tóxicas se reportaron casos de disminución del peso fetal en conejos.

En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de bupropión 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 emesis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. Debido a la inducción enzimática en animales, que no ocurre en humanos, las exposiciones sistémicas en animales fueron similares a las exposiciones sistémicas observadas en humanos al administrar 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, bupropión 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 bupropión.

Los datos sobre genotoxicidad indican que bupropión 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Povidona

Ácido clorhídrico

Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento:

Etilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) tipo A

Sílice coloidal anhidra

Macrogol 1500

Citrato de trietilo

Hipromelosa

Macrogol 400

Macrogol 8000

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaños de envase: 10, 30, 90 comprimidos de liberación prolongada.

Frascos de color blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado con un tapón de rosca a prueba de niños y dos bolsitas desecantes, que no deben ser ingeridas, una contiene granulos de carbón activo/gel de sílice y la otra granulos de gel de sílice y absorbente de oxígeno.

Tamaños de envase: 500 comprimidos de liberación prolongada.

Frascos de color blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado con un tapón de rosca y dos bolsitas desecantes, que no deben ser ingeridas, una contiene granulos de carbón activo/gel de sílice y la otra granulos de gel de sílice y absorbente de oxígeno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bupropión Sandoz 150 mg comprimidos de liberación modificada EFG *Nº Reg.: 79848*

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/junio/2015
Fecha de la última renovación: 02/septiembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)