

**Wellbutrin™ XL**  
**Bupropión clorhidrato**  
**Tabletas de Liberación Extendida**

## **1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Wellbutrin™ XL 150 mg:** Cada tableta de liberación extendida contiene: Bupropión clorhidrato 150 mg

**Wellbutrin™ XL 300 mg** Cada tableta de liberación extendida contiene: Bupropión clorhidrato 300 mg

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 4.1.

## **2. INFORMACIÓN CLÍNICA**

### **2.1 Indicaciones Terapéuticas**

#### Trastorno depresivo mayor

Wellbutrin XL™ (tabletas de liberación extendida de clorhidrato de bupropión) está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD), según lo definido en el Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM).

La eficacia de la formulación de liberación inmediata de bupropión se estableció en dos ensayos controlados de 4 semanas de duración de pacientes hospitalizados y un ensayo controlado de 6 semanas de duración de pacientes ambulatorios adultos con MDD. La eficacia de la formulación de liberación sostenida de bupropión en el tratamiento de mantenimiento de MDD se estableció en un ensayo controlado con placebo, a largo plazo (hasta 44 semanas), realizado en pacientes que han respondido a bupropión en un estudio de tratamiento agudo de 8 semanas (ver sección 3.3).

#### Trastorno afectivo estacional

Wellbutrin XL™ está indicado para la prevención de los episodios depresivos mayores estacionales en pacientes con un diagnóstico de trastorno afectivo estacional (SAD).

La eficacia de las tabletas de liberación extendida de clorhidrato de bupropión en la prevención de episodios depresivos mayores estacionales se estableció en 3 ensayos controlados con placebo realizados en pacientes ambulatorios adultos con antecedentes de MDD con un patrón estacional de otoño-invierno, según lo definido en el DSM (ver sección 3.3).

### **2.2 Dosis y Vía de administración**

#### Instrucciones generales de uso

Para minimizar el riesgo de convulsiones, aumente la dosis gradualmente (ver sección 2.4).

La tableta de Wellbutrin XL™ debe ingerirse entera y no triturada, ni dividida o masticada. Wellbutrin XL™ debe administrarse por las mañanas y se puede tomar con o sin alimentos.

Dosificación para el trastorno depresivo mayor (MDD)

La dosis inicial recomendada para MDD es 150 mg una vez al día en la mañana. Después de 4 días de administración, la dosis puede aumentarse a la dosis objetivo de 300 mg una vez al día en la mañana.

La opinión general es que los episodios agudos de depresión requieren varios meses o periodos más prolongados de tratamiento con antidepresivos más allá de la respuesta en el episodio agudo. No se sabe si la dosis de Wellbutrin XL™ que se necesita para el tratamiento de mantenimiento es idéntica a la dosis que brindó una respuesta inicial. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Dosificación para el trastorno afectivo estacional (SAD)

La dosis inicial recomendada para SAD es 150 mg una vez al día. Después de 7 días de administración, la dosis puede aumentarse a la dosis objetivo de 300 mg una vez al día en la mañana. Las dosis por encima de los 300 mg de HCl de bupropión de liberación extendida no se evaluaron en los ensayos de SAD.

Para la prevención de los episodios estacionales de MDD asociados con SAD, inicie el tratamiento con Wellbutrin XL™ en otoño, antes del inicio de los síntomas depresivos. Continúe el tratamiento hasta que termine la temporada de invierno. Disminuya progresivamente y descontinúe la administración de Wellbutrin XL™ a principios de la primavera. En el caso de los pacientes tratados con 300 mg al día, disminuya la dosis a 150 mg una vez por día antes de descontinuar Wellbutrin XL™. Individualice el tiempo de inicio y se debe individualizar la duración del tratamiento, según el patrón histórico de los episodios estacionales de MDD del paciente.

*Descontinuación*

Para descontinuar Wellbutrin XL™ disminuya progresivamente la dosis

Cuando se descontinúa el tratamiento en los pacientes tratados con 300 mg de Wellbutrin XL™ una vez al día, disminuya la dosis a 150 mg una vez al día antes de la descontinuación.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh: 7-15), la dosis máxima es **150 mg día por medio**. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh: 5-6), considere reducir la dosis y/o la frecuencia de la administración de la dosis (ver secciones 2.6 y 3).

*Pacientes con insuficiencia renal*

Considere reducir la dosis y/o la frecuencia de Wellbutrin XL™ en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular < 90 mL/min) (ver secciones 2.6 y 3).

*Cambio de antidepresivo del grupo de inhibidores de la monoaminaoxidasa (MAOI)*

Al menos deben transcurrir 14 días entre la descontinuación de un MAOI, cuyo objetivo es tratar la depresión, y el inicio de la terapia con Wellbutrin XL™. Por otro lado, al menos deben pasar 14

días después de suspender Wellbutrin XL™ antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo MAOI (ver secciones 2.3 y 2.5).

*Uso de Wellbutrin XL™ con MAOI reversibles tales como linezolid o azul de metileno*

No inicie la terapia con Wellbutrin XL™ en un paciente que está siendo tratado con un MAOI reversible tal como linezolid o azul de metileno intravenoso. Las interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo de reacciones hipertensivas. En un paciente que requiere tratamiento más urgente de una enfermedad psiquiátrica, se debe considerar intervenciones no farmacológicas, incluyendo la hospitalización (ver sección 2.3)

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo terapia con Wellbutrin XL™ puede requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si las alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso no se encuentran disponibles y se determina que los posibles beneficios del tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso superan los riesgos de reacciones hipertensivas en un paciente en particular, se debe suspender de inmediato Wellbutrin XL™, y se puede administrar linezolid o azul de metileno intravenoso. Se debe monitorear al paciente durante 2 semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. La terapia con Wellbutrin XL™ se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso. El riesgo de administrar azul de metileno mediante vías no intravenosas (tales como tabletas orales o mediante inyección local) o en dosis intravenosas bastante menores a 1 mg/kg con Wellbutrin XL™ no está claro. No obstante, el médico debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca una interacción farmacológica con tal uso (ver secciones 2.3 y 2.5).

## **2.3 Contraindicaciones**

Wellbutrin XL™ está contraindicado en pacientes con trastorno convulsivo.

Wellbutrin XL™ está contraindicado en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa ya que se observó una incidencia mayor de convulsiones en los pacientes que recibieron tratamiento con Wellbutrin XL™ (Ver sección 2.3).

Wellbutrin XL™ está contraindicado en pacientes que se someten a una interrupción abrupta del consumo de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos y fármacos antiepilépticos (ver secciones 2.4 y 2.5).

El uso de MAOI (cuyo objetivo es tratar los trastornos psiquiátricos) de manera concomitante con Wellbutrin XL™ o dentro de los 14 días de discontinuar el tratamiento con Wellbutrin XL™ está contraindicado. Hay un riesgo incrementado de reacciones hipertensivas cuando Wellbutrin XL™ se utiliza de manera concomitante con los MAOI. El uso de Wellbutrin XL™ dentro de los 14 días de discontinuar el tratamiento con un MAOI también está contraindicado. Iniciar una terapia con Wellbutrin XL™ en un paciente tratado con MAOI reversibles, tales como linezolid o azul de metileno intravenoso, está contraindicado (Ver secciones 2.2, 2.4 y 2.5).

Wellbutrin XL™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a bupropión u otros ingredientes de Wellbutrin XL™. Se han informado reacciones anafilactoides/anafilácticas y síndrome de Stevens-Johnson (Ver sección 2.4).

## 2.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

### **ADVERTENCIA: PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS; REACCIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS**

#### Suicidalidad y Antidepresivos

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en ensayos a corto plazo. Estos ensayos no mostraron un aumento en el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas con el uso de antidepresivos en participantes a partir de los 65 años de edad (ver sección 2.4)

En los pacientes de todas las edades que empezaron la terapia con antidepresivos, monitoree de cerca en caso de empeoramiento y aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. Aconseje a los familiares y cuidadores de la necesidad de una observación cercana y comunicación con el prescriptor (ver sección 2.4).

#### Reacciones neuropsiquiátricas en pacientes que toman bupropión para dejar de fumar

Se han producido reacciones neuropsiquiátricas en pacientes que toman bupropión para dejar de fumar (ver sección 2.4). La mayoría de estas reacciones ocurrieron durante el tratamiento con bupropión, pero algunas ocurrieron entorno a la discontinuación del tratamiento. En muchos casos, no es segura una relación causal con el tratamiento con bupropión, porque el estado de ánimo depresivo puede ser un síntoma de la abstinencia de nicotina. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes que tomaban bupropión y que continuaron fumando. Aunque Wellbutrin XL™ no está aprobado para el tratamiento para dejar de fumar, observe a todos los pacientes para detectar reacciones neuropsiquiátricas. Indique al paciente que se comunique con un proveedor de atención médica si dichas reacciones ocurren (ver sección 2.4).

#### Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto pacientes adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y comportamiento suicidas (suicidalidad) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos trastornos psiquiátricos, y estos mismos trastornos son los factores pronósticos más fuertes de suicidio. Desde hace mucho tiempo ha existido una preocupación acerca de que los antidepresivos pueden jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y la aparición de suicidalidad en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento.

Los análisis combinados con ensayos controlados con placebo a corto plazo de antidepresivos (SSRI, entre otros) muestran que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre los 18 y 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidalidad con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores a los 24 años de edad; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos a partir de los 65 años de edad.

Los análisis combinados de los ensayos controlados con placebo realizados en niños y adolescentes con MDD, trastorno compulsivo obsesivo (OCD) u otros trastornos psiquiátricos, comprendieron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 antidepresivos en más de 4 400 pacientes. Los análisis combinados de los ensayos controlados con placebo realizados en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos comprendieron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración mediana de 2 meses) de 11 antidepresivos en más de 77 000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de suicidalidad entre los fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad en las diferentes indicaciones, y la incidencia más alta era del MDD. Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco vs. placebo) eran relativamente estables dentro de los estratos de edad y entre las indicaciones. La tabla 1 presenta estas diferencias de riesgo (diferencia entre fármaco y placebo en la cantidad de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados).

**Tabla 1: Diferencias de riesgo en la cantidad de casos de suicidalidad por grupo etario en los ensayos combinados controlados con placebo de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos**

<b>Rango de edad</b>	<b>Diferencia entre fármaco y placebo en la cantidad de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados</b>
<b>Aumentos comparados con el placebo</b>	
< 18 años	14 casos adicionales
18-24 años	5 casos adicionales
<b>Disminuciones comparadas con el placebo</b>	
25-64 años	1 caso menos
≥ 65 años	6 casos menos

No ocurrieron suicidios en ninguno de los ensayos en población pediátrica. Hubo suicidios en los ensayos en población adulta, pero la cantidad no fue suficiente para alcanzar alguna conclusión acerca del efecto del fármaco sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende a un uso más prolongado, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de los ensayos de mantenimiento controlados con placebo realizados en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retardar la recurrencia de depresión.

**A todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por alguna indicación se les debe monitorear adecuadamente y observar de cerca para detectar empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios poco comunes en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un ciclo de tratamiento farmacológico, o cuando se realicen cambios de dosis, ya sea incrementos o disminuciones (ver secciones 2.4 y 2.6).**

Se han informado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, en pacientes adultos y pediátricos que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe una preocupación de que dichos síntomas puedan representar precursores de una suicidalidad emergente.

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión empeora constantemente o quienes están experimentando la aparición de suicidalidad o síntomas que podrían ser precursores de un empeoramiento de la depresión o suicidalidad, especialmente si estos síntomas son graves, de inicio abrupto, o no fueron parte de los síntomas de presentación del paciente.

**A los familiares y cuidadores de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, se les debe avisar sobre la necesidad de monitorear a los pacientes en caso de aparición de agitación, irritabilidad, cambios poco comunes en el comportamiento, y los otros síntomas que se describen anteriormente, así como la aparición de suicidalidad, y de informar dichos síntomas de inmediato a los proveedores de salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de familiares y cuidadores. Las recetas médicas para Wellbutrin XL™ deben escribirse para la cantidad más pequeña de tabletas acorde con el buen tratamiento del paciente, con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis.**

#### Síntomas neuropsiquiátricos y riesgo de suicidio en el tratamiento para dejar de fumar

Wellbutrin XL™ no está aprobado para el tratamiento para dejar de fumar; sin embargo, HCl de bupropión de liberación sostenida está aprobado para este uso. Los síntomas neuropsiquiátricos graves se han informado en pacientes que toman bupropión para dejar de fumar. Estos han incluido cambios en el estado de ánimo (tales como depresión y manía), psicosis, alucinaciones, paranoia, delirios, ideas de homicidio, hostilidad, agitación, agresión, ansiedad y pánico, así como ideas suicidas, intento de suicidio y suicidio consumado (ver sección 2.8 y cuadro de advertencia).

Observe a los pacientes en caso de manifestación de reacciones neuropsiquiátricas. Indique a los pacientes que se comuniquen con un profesional de la salud si se producen dichas reacciones.

En muchos casos, una relación causal con el tratamiento con bupropión no es segura, porque el estado de ánimo depresivo puede ser un síntoma de abstinencia de nicotina. Sin embargo, algunos de los casos ocurrieron en pacientes que tomaban bupropión y continuaron fumando.

### Convulsiones

Wellbutrin XL™ puede causar convulsiones. El riesgo de convulsiones está relacionado con la dosis. La dosis no debe exceder los 300 mg una vez al día. Aumente gradualmente la dosis. Descontinúe Wellbutrin XL™ y no reinicie el tratamiento si el paciente experimenta una convulsión.

El riesgo de convulsiones también está relacionado con los factores del paciente, las situaciones clínicas y los medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo. Considere estos riesgos antes de iniciar el tratamiento con Wellbutrin XL™. Wellbutrin XL™ está contraindicado en pacientes con un trastorno convulsivo o afecciones que incrementan el riesgo de convulsiones (p. ej., lesión severa en la cabeza, malformación arteriovenosa, tumor en el sistema nervioso central (SNC) o infección en el SNC, accidente cerebrovascular severo, anorexia nerviosa o bulimia, o interrupción abrupta del consumo de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos y fármacos antiepilépticos (ver sección 2.3). Las siguientes afecciones también pueden incrementar el riesgo de convulsiones: uso concomitante de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., otros productos con bupropión, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, teofilina y corticosteroides sistémicos), trastornos metabólicos (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, insuficiencia hepática grave e hipoxia), o uso de drogas ilícitas (p. ej., cocaína), o consumo o uso inadecuado de fármacos de receta médica tales como estimulantes del SNC. Las afecciones adicionales de predisposición incluyen diabetes mellitus tratada con hipoglucemiantes orales o insulina, uso de fármacos anoréxicos, consumo excesivo de alcohol, benzodiacepinas, sedantes/hipnóticos u opiáceos.

#### *Incidencia de convulsiones con el uso de bupropión*

La incidencia de convulsiones con Wellbutrin XL™ no se ha evaluado formalmente en ensayos clínicos. En los estudios que utilizaron HCl de bupropión de liberación sostenida en dosis de hasta 300 mg al día, la incidencia de convulsiones fue aproximadamente 0,1% (1/1000 pacientes). En un estudio de seguimiento grande, prospectivo, la incidencia de convulsiones fue aproximadamente 0,4% (13/3200) con HCl de bupropión de liberación inmediata a una dosis dentro del rango de 300 mg a 450 mg al día.

Los datos adicionales acumulados para bupropión de liberación inmediata sugieren que la incidencia estimada de convulsiones aumenta casi diez veces entre las dosis de 450 y 600 mg/día. El riesgo de convulsiones se puede reducir si la dosis de Wellbutrin XL™ no supera los 450 mg una vez al día y la tasa de titulación es gradual.

### Hipertensión

El tratamiento con Wellbutrin XL™ puede producir presión arterial elevada e hipertensión. Evalúe la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con Wellbutrin XL™, y monitóreala periódicamente durante el tratamiento. El riesgo de hipertensión aumenta si Wellbutrin XL™ es usado de manera concomitante con MAOI u otros fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica o noradrenérgica (ver sección 2.3).

La información que se obtuvo de un ensayo comparativo de la formulación de liberación sostenida de HCl de bupropión, sistema transdérmico de nicotina (NTS), combinación de bupropión de liberación sostenida más NTS, y placebo como una ayuda para dejar de fumar sugiere una incidencia mayor de hipertensión emergente del tratamiento en pacientes tratados con la combinación de bupropión de liberación sostenida y NTS. En este ensayo, el 6,1% de los participantes tratados con la combinación de bupropión de liberación sostenida y NTS presentó hipertensión emergente del tratamiento en comparación con el 2,5%, 1,6% y 3,1% de los participantes tratados con bupropión de liberación sostenida, NTS y placebo, respectivamente. La mayoría de estos participantes tenía evidencia de hipertensión preexistente. A tres participantes (1,2%) tratados con la combinación de bupropión de liberación sostenida y NTS, y a 1 participante (0,4%) tratado con NTS les descontinuaron el medicamento del estudio debido a la hipertensión, en comparación con ninguno de los participantes tratados con bupropión de liberación sostenida o placebo. Se recomienda monitorear la presión arterial en pacientes que reciben la combinación de bupropión y reemplazo de nicotina.

En los 3 ensayos de HCl de bupropión de liberación extendida en los casos de trastorno afectivo estacional, hubo elevaciones significativas en la presión arterial. La hipertensión se informó como una reacción adversa para el 2% del grupo de bupropión (11/537) y ninguno en el grupo de placebo (0/511). En los ensayos de SAD, 2 pacientes tratados con bupropión descontinuaron el estudio porque desarrollaron hipertensión. Ningún participante del grupo de placebo descontinuó debido a la hipertensión. El aumento medio de la presión arterial sistólica fue 1,3 mmHg en el grupo de bupropión y 0,1 mmHg en el grupo de placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ). El aumento medio de la presión arterial diastólica fue 0,8 mmHg en el grupo de bupropión y 0,1 mmHg en el grupo de placebo. La diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,075$ ). En los ensayos de SAD, el 82% de los pacientes recibió tratamiento con 300 mg al día, y el 18% con 150 mg al día. La dosis diaria media fue 270 mg al día. La duración media de la exposición a bupropión fue 126 días.

En un ensayo clínico de bupropión de liberación inmediata en los participantes con MDD e insuficiencia cardiaca congestiva estable (N=36), bupropión estuvo asociado con una exacerbación de la hipertensión preexistente en 2 pacientes, causando la descontinuación del tratamiento con bupropión. No hay estudios controlados que evalúen la seguridad de bupropión en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable.

### Activación de manía/hipomanía

El tratamiento con antidepresivos puede precipitar un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco/maníaco. Parece que el riesgo aumenta en pacientes con trastorno bipolar o quienes tienen factores de riesgo para desarrollar trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con Wellbutrin XL™, evalúe a los pacientes para detectar antecedentes de trastorno bipolar y la presencia de factores de riesgo para trastorno bipolar (p. ej., antecedentes familiares de trastorno bipolar, suicidio o depresión). Wellbutrin XL™ no está aprobado para el tratamiento de depresión bipolar.

#### Psicosis y otras reacciones neuropsiquiátricas

Los pacientes deprimidos que son tratados con bupropión han tenido una variedad de signos y síntomas neuropsiquiátricos, entre ellos delirios, alucinaciones, psicosis, problemas de concentración, paranoia y confusión. Algunos de estos pacientes tuvieron un diagnóstico de trastorno bipolar. En algunos casos, se atenuaron estos síntomas con la reducción de la dosis y/o retiro del tratamiento. Descontinúe el uso de Wellbutrin XL™ si se producen estas reacciones.

#### Glaucoma de ángulo cerrado

Glaucoma de ángulo cerrado: La dilatación pupilar que se produce tras el uso de varios antidepresivos, entre ellos Wellbutrin XL™, puede provocar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos estrechos desde el punto de vista anatómico quien no tiene una iridectomía evidente.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones anafilactoides/anafilácticas se han producido durante los ensayos clínicos con bupropión. Las reacciones se han caracterizado por presencia de prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requieren tratamiento médico. Además, se presentaron informes poco comunes y espontáneos posteriores a la comercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y choque anafiláctico, asociados con bupropión. Indique a los pacientes que descontinúen el tratamiento con Wellbutrin XL™ y consulte con un proveedor de salud si los pacientes desarrollan una reacción alérgica o anafilactoide/anafiláctica (p. ej., erupción cutánea, prurito, urticaria, dolor torácico, edema y falta de aliento) durante el tratamiento.

Existen informes de artralgia, mialgia, fiebre con erupción y otros síntomas de enfermedad del suero que sugieren hipersensibilidad retardada.

## **2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Potencial de otros fármacos para afectar Wellbutrin XL™**

Bupropión se metaboliza principalmente a hidroxibupropión por el citocromo CYP2B6. Por lo tanto, existe el potencial de que haya interacciones farmacológicas entre Wellbutrin XL™ y los fármacos que son inhibidores o inductores de CYP2B6.

#### Inhibidores de CYP2B6

*Ticlopidina y clopidogrel:* El tratamiento concomitante con estos fármacos puede aumentar las exposiciones a bupropión, pero disminuye la exposición a hidroxibupropión. Según la respuesta clínica, es posible que sea necesario ajustar la dosificación de Wellbutrin XL™ cuando se coadministra con los inhibidores de CYP2B6 (p. ej., ticlopidina y clopidogrel)(ver sección 3.3).

#### Inductores de CYP2B6

*Ritonavir, lopinavir y efavirenz:* El tratamiento concomitante con estos fármacos puede disminuir la exposición a bupropión e hidroxibupropión. Es posible que sea necesario aumentar la dosificación de Wellbutrin XL™ cuando se coadministra con ritonavir, lopinavir o efavirenz, pero no debe exceder la dosis máxima recomendada (ver sección 3.3).

*Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina:* Si bien estos fármacos no se han estudiado sistemáticamente, pueden inducir el metabolismo de bupropión y pueden disminuir la exposición a bupropión (ver sección 3.3). Si bupropión se utiliza de manera concomitante con un inductor de CYP, es posible que sea necesario aumentar la dosis de bupropión, pero la dosis máxima recomendada no debe excederse.

### **Potencial de Wellbutrin XL™ para afectar otros fármacos**

#### Fármacos metabolizados por CYP2D6

Bupropión y sus metabolitos (eritohidrobupropión, treohidrobupropión, hidroxibupropión) son inhibidores de CYP2D6. Por tanto, la coadministración de Wellbutrin XL™ con fármacos que son metabolizados por CYP2D6 puede aumentar las exposiciones de los fármacos que son sustratos de CYP2D6. Dichos fármacos incluyen a los antidepresivos (p. ej., venlafaxina, nortriptilina, imipramina, desipramina, paroxetina, fluoxetina y sertralina), antipsicóticos (p. ej., haloperidol, risperidona y tioridazina), bloqueadores beta (p. ej., metoprolol) y antiarrítmicos de clase 1C (p. ej., propafenona y flecainida). Cuando se utilizan de manera concomitante con Wellbutrin XL™, es posible que sea necesario disminuir la dosis de estos sustratos de CYP2D6, especialmente en el caso de fármacos con un índice terapéutico estrecho.

Los fármacos que requieren que la activación metabólica por CYP2D6 sea efectiva (p. ej., tamoxifeno) pudieron haber reducido en teoría la eficacia cuando se administraron de manera concomitante con los inhibidores de CYP2D6, tal como bupropión. Los pacientes recibieron tratamiento concomitante con Wellbutrin XL™ y es posible que dichos fármacos requieran aumentos de dosis del fármaco (ver sección 3.3).

#### Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo

Tenga mucho cuidado al coadministrar Wellbutrin XL™ con otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (p. ej., otros productos de bupropión, antipsicóticos, antidepresivos, teofilina o corticosteroides sistémicos). Utilice dosis iniciales bajas de Wellbutrin XL™ y aumente la dosis gradualmente (ver sección 2.4).

### Fármacos dopaminérgicos (levodopa y amantadina)

Bupropión, levodopa y amantadina tienen efectos de agonista de dopamina. Se ha informado toxicidad en el SNC cuando se coadministró bupropión con levodopa o amantadina. Las reacciones adversas han incluido inquietud, agitación, temblores, ataxia, trastornos de la marcha, vértigo y mareos. Se presume que la toxicidad se originó de los efectos de agonistas de dopamina acumulados. Tenga cuidado cuando administre Wellbutrin XL™ de manera concomitante con estos fármacos.

### Uso con alcohol

Según la experiencia posterior a la comercialización, se han producido informes poco comunes de eventos adversos neuropsiquiátricos o reducción de la tolerancia al alcohol en pacientes que bebían alcohol durante el tratamiento con Wellbutrin XL™. Se debe minimizar o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con Wellbutrin XL™.

### Inhibidores de la MAO

Bupropión inhibe la recaptación de dopamina y norepinefrina. El uso concomitante de los MAOI y bupropión está contraindicado porque existe un aumento de riesgo de reacciones hipertensivas si bupropión se utiliza de manera concomitante con los MAOI. Los estudios realizados en animales demuestran que la toxicidad aguda de bupropión se intensifica por el inhibidor MAO denominado fenelzina. Al menos deben transcurrir 14 días entre la discontinuación de un MAOI, cuyo objetivo es tratar la depresión, y el inicio de un tratamiento con Wellbutrin XL™. Por otro lado, al menos deben pasar 14 días después de suspender Wellbutrin XL™ antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo MAOI (ver sección 2.2 y 2.3).

### Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio

Se ha informado pruebas de detección por inmunoensayo en orina con resultado falso-positivo para anfetaminas en pacientes que toman bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunas pruebas de detección. Se puede obtener resultados falso-positivos de las pruebas incluso después de la discontinuación de la terapia con bupropión. Las pruebas confirmatorias, tales como cromatografía de gases/espectrometría de masas, distinguirán bupropión de las anfetaminas

## **2.6 Administración en poblaciones específicas**

### Embarazo

#### *Resumen de los riesgos*

La información que se ha obtenido en los estudios epidemiológicos que incluyen a mujeres embarazadas expuestas a bupropión en el primer trimestre no indica un aumento de riesgo de malformaciones congénitas en conjunto. Todos los embarazos, independientemente de la exposición al fármaco, tienen una tasa de incidencia de 2% a 4% para las principales malformaciones y de 15% a 20% para la pérdida de embarazo. No se encontró evidencia clara de

actividad teratogénica en los estudios sobre el desarrollo y la reproducción realizados en ratas y conejos. Sin embargo, en los conejos se observaron ligeros aumentos en las incidencias de malformaciones fetales y variaciones del esqueleto con dosis aproximadamente iguales a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) y superiores, así como disminución en los pesos fetales con dosis que son dos veces la MRHD y superiores. Wellbutrin XL™ debe emplearse durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

#### *Consideraciones clínicas*

Considere el riesgo de una depresión no tratada cuando se discontinúa o cambia el tratamiento con medicamentos antidepresivos durante el embarazo y posparto.

#### *Datos en seres humanos*

La información que se obtuvo del Registro Internacional de Bupropión y Embarazos (675 exposiciones en el primer trimestre) y un estudio retrospectivo de cohortes que utiliza la base de datos de United Healthcare (1 213 exposiciones en el primer trimestre) no mostraron un aumento de riesgo de malformaciones en conjunto.

No se ha observado un aumento de riesgo de malformaciones cardiovasculares en conjunto después de la exposición a bupropión durante el primer trimestre. [El médico prescriptor necesitará sopesar la opción de tratamientos alternativos para mujeres embarazadas o que planeen embarazarse, y sólo deberían prescribir Wellbutrin XL™ si los beneficios esperados son más importantes que los riesgos potenciales.](#) La tasa observada prospectivamente de malformaciones cardiovasculares en los embarazos con exposición a bupropión en el primer trimestre del Registro de Internacional de Embarazos fue 1,3% (9 malformaciones cardiovasculares/675 exposiciones maternas a bupropión en el primer trimestre), que es similar a la tasa de incidencia de malformaciones cardiovasculares (aproximadamente 1%). La información que se obtuvo en la base de datos de United Healthcare y en un estudio de casos y controles (6 853 lactantes con malformaciones cardiovasculares y 5753 sin malformaciones cardiovasculares) del Estudio Nacional sobre la Prevención de Defectos de Nacimiento (NBDPS) no mostró un aumento del riesgo de malformaciones cardiovasculares en conjunto después de la exposición a bupropión durante el primer trimestre.

Los hallazgos de los estudios sobre la exposición a bupropión durante el primer trimestre y el riesgo de obstrucción en la vía de salida del ventrículo izquierdo (LVOTO) son inconsistentes y no permiten llegar a una conclusión con respecto a la posible relación. La base de datos de United Healthcare carece de suficiente poder para evaluar esta relación; el NBDPS encontró un aumento de riesgo de LVOTO (n=10; ajustada O BIEN = 2,6; CI de 95%: 1,2, 5,7) y el estudio de casos y controles de la Epidemiología Slone no encontró un aumento de riesgo de LVOTO.

Los hallazgos del estudio sobre la exposición a bupropión durante el primer trimestre y el riesgo de defecto septal ventricular (VSD) son inconsistentes y no permiten llegar a una conclusión con respecto a una posible relación. El Estudio de Epidemiología Slone encontró un aumento de riesgo

de VSD después de la exposición materna a bupropión en el primer trimestre (n = 17; ajustada O BIEN = 2,5; CI de 95%: 1,3, 5,0) pero no encontró un aumento de riesgo de ninguna otra malformación cardiovascular estudiada (incluyendo LVOTO como se menciona anteriormente). El NBDPS y el estudio de la base de datos de United Healthcare no encontraron una relación entre la exposición materna a bupropión en el primer trimestre y VSD.

En el caso de los hallazgos de LVOTO y VSD, los estudios estuvieron limitados por la pequeña cantidad de casos expuestos, los hallazgos inconsistentes entre los estudios y el potencial de hallazgos fortuitos de varias comparaciones en estudios de control de casos.

#### *Datos en animales*

En estudios realizados en ratas y conejos, bupropión fue administrado por vía oral a dosis de hasta 450 y 150 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 11 y 7 veces la MRHD, respectivamente, sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), durante el periodo de organogénesis. No se encontró evidencia clara de actividad teratogénica en ninguna de las especies; sin embargo, en los conejos, se observó un ligero aumento de la incidencia de malformaciones fetales y variaciones del esqueleto con la dosis más baja analizada (25 mg/kg/día, aproximadamente igual a la MRHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) o superior. Se observó una disminución de los pesos fetales con una dosis de 50 mg/kg o superior. Cuando a las ratas se les administró bupropión a dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la MRHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) antes del apareamiento y a lo largo del embarazo y lactancia, no hubo efectos adversos aparentes sobre el desarrollo de las crías.

#### Lactancia

Bupropión y sus metabolitos están presentes en la leche humana. En un estudio de lactancia de diez mujeres, se midieron los niveles de bupropión administrados por vía oral y sus metabolitos activos en la leche expresada. La exposición diaria promedio de lactantes (suponiendo un consumo diario de 150 mL/kg) a bupropión y sus metabolitos activos fue 2% de la dosis materna ajustada al peso. Hay que tener cuidado cuando se administra Wellbutrin XL™ a una mujer en periodo de lactancia, [se deberá aconsejar a las madres que no amamenten a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con Wellbutrin XL™](#).

#### Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la efectividad en la población pediátrica. Si se considera utilizar Wellbutrin XL™ en un niño o adolescente, sopesar los posibles riesgos con la necesidad clínica (ver sección 2.4 y cuadro de advertencia). [El uso de Wellbutrin XL™ no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.](#)

#### Uso geriátrico

De los aproximadamente 6000 pacientes que participaron en los ensayos clínicos con tabletas de liberación sostenida de clorhidrato de bupropión (estudios de depresión y para dejar de fumar), 275 tenían ≥ 65 años de edad y 47 tenían ≥ 75 años de edad.

Además, varios cientos de pacientes ≥ 65 años de edad participaron en ensayos clínicos utilizando la formulación de liberación inmediata de clorhidrato de bupropión (estudios de depresión). No se

observaron diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Bupropión se metaboliza extensamente en el hígado a metabolitos activos, que a su vez, se metabolizan y se excretan por los riñones. El riesgo de reacciones adversas puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten disfunción renal, es posible que sea necesario considerar este factor en la selección de la dosis; podría ser útil monitorear la función renal (ver secciones 2.2 y 3).

#### Uso en insuficiencia renal

Considere hacer una reducción en la dosis y/o frecuencia de la administración de dosis de Wellbutrin XL™ en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular: < 90 mL/min). Bupropión y sus metabolitos se eliminan por los riñones y puede acumularse en dichos pacientes en mayor medida que lo usual. Monitoree de cerca para detectar reacciones adversas que pueden indicar exposiciones altas a bupropión o metabolitos (ver secciones 2.2 y 3).

#### Uso en insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh: 7 a 15), la dosis máxima de Wellbutrin XL™ es 150 mg un día sí y un día no. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh: 5-6), considere reducir la dosis y/o frecuencia de la administración de la dosis (ver secciones 2.2 y 3).

### **2.7 Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y usar maquinaria**

Los pacientes deberá tener cuidado antes de conducir o utilizar maquinaria hasta que estén razonablemente seguros que Wellbutrin XL™ tabletas de liberación extendida no los afecta de manera adversa en su desempeño.

### **2.8 Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (ver sección 2.4)
- Síntomas neuropsiquiátricos y riesgo de suicidio en el tratamiento para dejar de fumar (ver sección 2.4)
- Convulsiones (ver sección 2.4)
- Hipertensión (ver sección 2.4)
- Activación de manía o hipomanía [véase (ver sección 2.4)
- Psicosis y otros eventos neuropsiquiátricos (ver sección 2.4)

- Glaucoma de ángulo cerrado (ver sección 2.4)
- Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 2.4)

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una gran variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

#### **Reacciones adversas que se observaron con frecuencia en ensayos clínicos controlados de clorhidrato de bupropión de liberación sostenida**

Líneas abajo se detallan las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con HCl de bupropión de liberación sostenida (300 mg y 400 mg al día) y a una tasa de al menos dos veces la tasa de placebo.

*Dosis de 300 mg/día de HCl de bupropión de liberación sostenida:* anorexia, sequedad de boca, erupción, sudoración, tinnitus y temblores.

*Dosis de 400 mg/día de HCl de bupropión de liberación sostenida:* dolor abdominal, agitación, ansiedad, mareos, sequedad de boca, insomnio, mialgia, náuseas, palpitación, faringitis, sudoración, tinnitus y micción frecuente.

Se ha demostrado que Wellbutrin XL™ tiene biodisponibilidad similar a las formulaciones tanto de liberación inmediata como de liberación sostenida de bupropión. La información incluida en esta subsección y en la de *Experiencia posterior a la comercialización* se basa principalmente en los datos obtenidos de los ensayos clínicos controlados con las formulaciones de liberación sostenida y liberación extendida de clorhidrato de bupropión.

#### Trastorno depresivo mayor

#### **Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento con HCl de bupropión de liberación inmediata, HCl de bupropión de liberación sostenida y HCl de bupropión de liberación extendida en ensayos de trastorno depresivo mayor**

En los ensayos clínicos controlados con placebo con HCl de bupropión de liberación sostenida, el 4%, 9% y 11% de los grupos de placebo, 300 mg/día y 400 mg/día, respectivamente, discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas específicas que llevaron a la discontinuación en al menos el 1% de los grupos de 300 mg/día o 400 mg/día y en una tasa de al menos dos veces la tasa de placebo.

#### **Tabla 2: Descontinuación del tratamiento debido a las reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo de MDD**

<b>Término de reacción adversa</b>	<b>Placebo (n=385)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación sostenida 300 mg/día (n=376)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación sostenida 400 mg/día (n=114)</b>
Erupción	0,0%	2,4%	0,9%
Náuseas	0,3%	0,8%	1,8%
Agitación	0,3%	0,3%	1,8%
Migraña	0,3%	0,0%	1,8%

En los ensayos clínicos con HCl de bupropión de liberación inmediata, el 10% de los pacientes y voluntarios discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones causaron la discontinuación (además de las mencionadas anteriormente en el caso de la formulación de liberación sostenida) incluyeron vómitos, convulsiones y trastornos de sueño.

**Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia > 1% en pacientes tratados con HCl de bupropión de liberación inmediata o HCl de bupropión de liberación sostenida en MDD**

La Tabla 3 resume las reacciones adversas que se produjeron en ensayos controlados con placebo en pacientes tratados con HCl de bupropión de liberación sostenida de 300 mg/día y 400 mg/día. Estas reacciones incluyen las que se produjeron ya sea en el grupo de 300 mg o 400 mg con una incidencia de 1% o más, y fueron más frecuentes que en el grupo de placebo.

**Tabla 3: Reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo realizados en pacientes con MDD**

<b>Sistema corporal/ Reacción adversa</b>	<b>Placebo (n=385)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación sostenida 300 mg/día (n=376)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación sostenida 400 mg/día (n=114)</b>
Corporal (general)			
Cefalea	23%	26%	25%
Infección	6%	8%	9%
Dolor abdominal	2%	3%	9%
Astenia	2%	2%	4%
Dolor torácico	1%	3%	4%
Dolor	2%	2%	3%
Fiebre	—	1%	2%
Cardiovascular			
Palpitación	2%	2%	6%
Rubefacción	—	1%	4%
Migraña	1%	1%	4%
Bochornos	1%	1%	3%
Digestivo			

<b>Sistema corporal/ Reacción adversa</b>	<b>Placebo (n=385)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación sostenida 300 mg/día (n=376)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación sostenida 400 mg/día (n=114)</b>
Sequedad de boca	7%	17%	24%
Náuseas	8%	13%	18%
Estreñimiento	7%	10%	5%
Diarrea	6%	5%	7%
Anorexia	2%	5%	3%
Vómitos	2%	4%	2%
Disfagia	0%	0%	2%
Musculoesquelético			
Mialgia	3%	2%	6%
Artralgia	1%	1%	4%
Artritis	0%	0%	2%
Espasmos	—	1%	2%
Sistema nervioso			
Insomnio	6%	11%	16%
Mareos	5%	7%	11%
Agitación	2%	3%	9%
Ansiedad	3%	5%	6%
Temblores	1%	6%	3%
Nerviosismo	3%	5%	3%
Somnolencia	2%	2%	3%
Irritabilidad	2%	3%	2%
Disminución de la memoria	1%	—	3%
Parestesia	1%	1%	2%
Estimulación del sistema nervioso central	1%	2%	1%
Respiratorio			
Faringitis	2%	3%	11%
Sinusitis	2%	3%	1%
Aumento de tos	1%	1%	2%
Piel			
Sudoración	2%	6%	5%
Erupción	1%	5%	4%
Prurito	2%	2%	4%
Urticaria	0%	2%	1%
Sentidos especiales			

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=385)	HCl de bupropión de liberación sostenida 300 mg/día (n=376)	HCl de bupropión de liberación sostenida 400 mg/día (n=114)
Tinnitus	2%	6%	6%
Trastorno del gusto	—	2%	4%
Visión borrosa, diplopía	2%	3%	2%
Urogenital			
Micción frecuente	2%	2%	5%
Micción urgente	0%	—	2%
Hemorragia vaginal*	—	0%	2%
Infección de las vías urinarias	— <sup>†</sup>	1%	0%

\* La incidencia se basa en la cantidad de pacientes de sexo femenino.

<sup>†</sup> El guión denota reacciones adversas que ocurren en un porcentaje mayor a 0 pero menor a 0,5% de pacientes.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en los ensayos controlados con HCl de bupropión de liberación inmediata (300 a 600 mg al día) con una incidencia de al menos 1% más frecuente que en el grupo de placebo fueron: arritmia cardiaca (5% vs. 4%), hipertensión (4% vs. 2%), hipotensión (3% vs. 2%), malestares menstruales (5% vs. 1%), acatisia (2% vs. 1%), deterioro de la calidad del sueño (4% vs. 2%), alteración sensorial (4% vs. 3%), confusión (8% vs. 5%), disminución de la libido (3% vs. 2%), hostilidad (6% vs. 4%), alteración auditiva (5% vs. 3%) y alteración en el gusto (3% vs. 1%).

#### Trastorno afectivo estacional

En los ensayos clínicos controlados con placebo de SAD, el 9% de los pacientes tratados con Wellbutrin XL<sup>TM</sup> y el 5% de los pacientes tratados con placebo descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación en al menos el 1% de los pacientes tratados con bupropión y con una tasa numéricamente mayor que la tasa de placebo fueron insomnio (2% vs. < 1%) y cefalea (1% vs. < 1%).

La Tabla 4 resumen las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes tratados con Wellbutrin XL<sup>TM</sup> hasta por aproximadamente 6 meses en 3 ensayos controlados con placebo. Estas incluyen las reacciones que ocurrieron con una incidencia de 2% o más, y fueron más frecuentes que en el grupo de placebo.

**Tabla 4: Reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo realizados en pacientes con SAD**

Clase de sistema u órgano/ Término preferido	Placebo (n=511)	HCl de bupropión de liberación extendida (n=537)

<b>Clase de sistema u órgano/ Término preferido</b>	<b>Placebo (n=511)</b>	<b>HCl de bupropión de liberación extendida (n=537)</b>
Trastorno gastrointestinal Sequedad de boca	15%	26%
Náuseas	8%	13%
Estreñimiento	2%	9%
Flatulencia	3%	6%
Dolor abdominal	<1%	2%
Trastornos del sistema nervioso Cefalea	26%	34%
Mareos	5%	6%
Temblores	< 1%	3%
Infecciones e infestaciones Nasofaringitis	12%	13%
Infección de las vías respiratorias superiores	8%	9%
Sinusitis	4%	5%
Trastornos psiquiátricos Insomnio	13%	20%
Ansiedad	5%	7%
Sueños anormales	2%	3%
Agitación	< 1%	2%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Mialgia	2%	3%
Dolor en las extremidades	2%	3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos	3%	4%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración Sensación de nerviosismo	2%	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción	2%	3%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		

Clase de sistema u órgano/ Término preferido	Placebo (n=511)	HCl de bupropión de liberación extendida (n=537)
Disminución del apetito	1%	4%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Dismenorrea	< 1%	2%
Trastorno del oído y del laberinto Tinnitus	< 1%	3%
Trastornos vasculares Hipertensión	0%	2%

#### Cambios en el peso corporal

La Tabla 5 presenta la incidencia de los cambios en el peso corporal ( $\geq 5$  libras) en los ensayos a corto plazo de MDD utilizando HCl de bupropión de liberación sostenida. Hubo una disminución en el peso corporal relacionada con la dosis.

**Tabla 5: Incidencia del aumento o pérdida de peso ( $\geq 5$  libras) en los ensayos de MDD que utilizaron HCl de bupropión de liberación sostenida**

Cambio en el peso	HCl de bupropión de liberación sostenida 300 mg/día (n=339)	HCl de bupropión de liberación sostenida 400 mg/día (n=112)	Placebo (n=347)
Aumento >5 libras	3%	2%	4%
Pérdida >5 libras	14%	19%	6%

La Tabla 6 presenta la incidencia de los cambios en el peso corporal ( $\geq 5$  libras) en los 3 ensayos de SAD que utilizaron HCl de bupropión de liberación extendida. Una proporción mayor de participantes en el grupo de bupropión (23%) tuvo una pérdida de peso  $\geq 5$  libras, en comparación con el grupo de placebo (11%). Hubo ensayos de plazos relativamente largos (hasta 6 meses).

**Tabla 6: Incidencia de aumento o pérdida de peso ( $\geq 5$  libras) en ensayos de SAD que utilizaron HCl de bupropión de liberación extendida**

Cambio en el peso	HCl de bupropión de liberación extendida 150 a 300 mg/día (n=537)	Placebo (n=511)
Aumento > 5 libras	11%	21%
Pérdida > 5 libras	23%	11%

### Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de Wellbutrin XL™ posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

#### *Corporal (general)*

Escalofríos, edema facial, edema, edema periférico, dolor torácico musculoesquelético, fotosensibilidad y malestar general.

#### *Cardiovascular*

Hipotensión ortostática, hipertensión, accidente cerebrovascular, vasodilatación, síncope, bloqueo auriculoventricular completo, extrasístoles, infarto de miocardio, flebitis y embolia pulmonar.

#### *Digestivo*

Función hepática anormal, bruxismo, reflujo gástrico, gingivitis, glositis, aumento de salivación, ictericia, úlceras bucales, estomatitis, sensación de sed, edema lingual, colitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de encías, hepatitis, perforación intestinal, daño hepático, pancreatitis y úlcera estomacal.

#### *Endocrino*

Hiperglucemia, hipoglucemia y síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

#### *Hemático y linfático*

Equimosis, anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia y trombocitopenia. Se observaron alteraciones del PT y/o INR asociadas con las complicaciones hemorrágicas o trombóticas cuando se coadministró bupropión con warfarina.

#### *Metabólico y nutricional*

Glucosuria

#### *Musculoesquelético*

Calambres en las piernas, fiebre/rabdomiolisis y debilidad muscular.

#### *Sistema nervioso*

Coordinación anormal, despersonalización, labilidad emocional, hipercinesia, hipertonia, hipoestesia, vértigo, amnesia, ataxia, desrealización, electroencefalograma (EEG) anormal, agresión, acinesia, afasia, coma, disartria, discinesia, distonía, euforia, síndrome extrapiramidal, hipocinesia, aumento de la libido, neuralgia, neuropatía, ideas paranoicas, inquietud, intento de suicidio y discinesia tardía sin enmascaramiento.

### *Respiratorio*

Broncoespasmo y neumonía.

### *Cutáneo*

Erupción maculopapular, alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa e hirsutismo.

### *Sentidos especiales*

Acomodación anormal, ojo seco, sordera, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo cerrado y midriasis.

### *Urogenital*

Impotencia, poliuria, trastorno prostático, eyaculación anormal, cistitis, dispareunia, disuria, ginecomastia, menopausia, erección dolorosa, salpingitis, incontinencia urinaria, retención urinaria y vaginitis.

## **2.9 Sobredosis y tratamiento**

Se han informado sobredosis de hasta 30 gramos o más de bupropión. Se informaron convulsiones en aproximadamente un tercio de todos los casos. Otras reacciones graves informadas por sobredosis de bupropión solo incluyeron alucinaciones, pérdida de conciencia, taquicardia sinusal y cambios en el ECG como alteraciones en la conducción o arritmias. Se informaron fiebre, rigidez muscular, rabdomiólisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria, especialmente cuando bupropión fue parte de sobredosis con múltiples fármacos.

Aunque la mayoría de pacientes se recuperó con secuelas, se informaron muertes relacionadas con las sobredosis de bupropión solo en pacientes que ingirieron grandes dosis del fármaco. Se informaron múltiples convulsiones incontrolables, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco antes de la muerte de dichos pacientes.

### Tratamiento

No se conocen los antídotos para bupropión. En caso de una sobredosis, proporcione atención de respaldo, incluida la supervisión y monitoreo médicos rigurosos. Considere la posibilidad de que se hayan tomado múltiples fármacos en la sobredosis.

*Asegúrese que la permeabilidad de las vías respiratorias, la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se recomienda el uso de carbón activado.*

El tratamiento posterior debe realizarse de acuerdo a la indicación clínica o en su caso, acudir a un centro de atención especializado.

## **3. Propiedades Farmacológicas**

### **3.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Código ATC: N06 AX12

### Mecanismo de acción

Al igual que sucede con otros antidepresivos, se desconoce el mecanismo de acción de bupropión. Sin embargo, se cree que dicha acción es mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. Bupropión es un inhibidor relativamente débil de la captación neuronal de norepinefrina y dopamina, y no inhibe la monoaminooxidasa ni la recaptación de serotonina.

### **3.2. Propiedades farmacocinéticas**

Bupropión es una mezcla racémica. No se ha estudiado la actividad farmacológica ni farmacocinética de enantiómeros individuales.

Después de la administración de dosis crónica, se alcanzó la concentración plasmática promedio en equilibrio dinámico de bupropión a los 8 días. La vida media promedio de eliminación ( $\pm$ SD) de bupropión fue 21 ( $\pm$ 9) horas.

En un estudio que comparó el régimen de dosis de 14 días con Wellbutrin XL™ de 300 mg una vez al día con la formulación de liberación inmediata de bupropión de 100 mg 3 veces al día, se demostró la equivalencia para la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de bupropión y sus tres metabolitos (hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión). Además, en un estudio que comparó el régimen de dosis de 14 días con Wellbutrin XL™ de 300 mg una vez al día con la formulación de liberación sostenida de bupropión de 150 mg 2 veces al día, se demostró la equivalencia para la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de bupropión y sus tres metabolitos.

### Absorción

Después de la administración oral única de tabletas de Wellbutrin XL™ a voluntarios sanos, la mediana de tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas para bupropión fue aproximadamente 5 horas. La presencia de alimentos no afectó la concentración máxima o el área bajo la curva de bupropión.

### Distribución

Las pruebas *in vitro* muestran que bupropión se une en un 84% a proteínas plasmáticas humanas a concentraciones de hasta 200 mcg/mL. La extensión de la unión a las proteínas del metabolito hidroxibupropión es similar a la de bupropión, mientras que la extensión de la unión a las proteínas del metabolito treohidrobupropión es casi la mitad de la de bupropión.

### Metabolismo

Bupropión es extensamente metabolizado en seres humanos. Tres metabolismos se encuentran activos: hidroxibupropión, que se forma por la hidroxilación del grupo terbutil de bupropión, y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, que se forman por la reducción del grupo carbonilo. Los hallazgos *in vitro* sugieren que CYP2B6 es la principal isoenzima

involucrada en la formación de hidroxibupropión, mientras que las enzimas de citocromo P450 no participan en la formación de treohidrobupropión. La oxidación de la cadena lateral de bupropión da como resultado la formación de un conjugado de la glicina derivado del ácido metaclorobenzoico, que es luego excretado como el principal metabolito en la orina. No se han identificado las características completas de la potencia y toxicidad de los metabolitos relacionados con bupropión. Sin embargo, se ha demostrado en una prueba de detección de antidepresivos en ratones que el hidroxibupropión es la mitad de potente que el bupropión, mientras que el treohidrobupropión y el eritrohidrobupropión son 5 veces menos potentes que el bupropión. Esto puede tener importancia clínica debido a que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son tan altas o más altas que las de bupropión.

En equilibrio dinámico, la concentración plasmática máxima de hidroxibupropión se produjo aproximadamente 7 horas después de la administración de Wellbutrin XL<sup>TM</sup>, y fue aproximadamente 7 veces el nivel pico del fármaco original. La vida media de eliminación de hidroxibupropión es aproximadamente 20 ( $\pm$ 5) horas, y su AUC en equilibrio dinámico es cerca de 13 veces la de bupropión. Los momentos hasta las concentraciones máximas para los metabolitos eritrohidrobupropión y treohidrobupropión son similares al de hidroxibupropión. No obstante, las vidas medias de eliminación de eritrohidrobupropión y treohidrobupropión son más prolongadas, aproximadamente 33 ( $\pm$ 10) y 37 ( $\pm$ 13) horas, respectivamente, y los AUC en equilibrio dinámico fueron 1,4 y 7 veces la de bupropión, respectivamente.

Bupropión y sus metabolitos presentan cinética lineal después de la administración crónica de 300 a 450 mg/día.

#### Eliminación

Después de la administración oral de 200 mg de <sup>14</sup>C-bupropión en seres humanos, el 87% y 10% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y heces, respectivamente. Solo el 0,5% de la dosis oral se excretó como bupropión inalterado.

#### Subgrupos de población

Se puede esperar que los factores o condiciones que alteran la capacidad metabólica (p. ej., enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva [CHF], edad, medicamentos concomitantes, etc.) o la eliminación influyan en el grado y la extensión de la acumulación de metabolitos activos de bupropión. La eliminación de los principales metabolitos de bupropión puede verse afectada por la disfunción renal o hepática debido a que son compuestos moderadamente polares y tienden a pasar por otro metabolismo o conjugación en el hígado antes de ser excretados por la orina.

#### Insuficiencia renal

Existe poca información sobre la farmacocinética de bupropión en pacientes con insuficiencia renal. Considerando diversos ensayos, se realizó una comparación entre los participantes normales y pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal que demostró que los valores de AUC y C<sub>máx</sub> del fármaco original fueron similares en los 2 grupos, mientras que los metabolitos hidroxibupropión y treohidrobupropión tuvieron un aumento 2,3 y 2,8 veces mayor,

respectivamente, en el AUC para los participantes con insuficiencia renal en etapa terminal. Un segundo estudio, que comparó a los participantes normales con los participantes con insuficiencia renal moderada a severa (GRF  $30,9 \pm 10,8$  mL/min) mostró que después de una dosis única de 150 mg de bupropión de liberación sostenida, la exposición a bupropión fue aproximadamente 2 veces mayor en participantes con insuficiencia renal, mientras que los niveles de los metabolitos hidroxibupropión y treo/eritrohidrobupropión (combinados) fueron similares en los 2 grupos. Bupropión se metaboliza extensamente en el hígado a metabolitos activos, que, a su vez, se metabolizan y posteriormente se excretan por los riñones. La eliminación de los principales metabolitos de bupropión puede verse reducida por la disfunción renal. Se debe usar Wellbutrin XL™ con cuidado en pacientes con disfunción renal y se debe considerar la reducción de la frecuencia y/o dosis (ver secciones 2.2 y 2.6).

#### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de bupropión se caracterizó en 2 ensayos de dosis únicas, uno en participantes con hepatopatía alcohólica y otro en participantes con cirrosis leve a severa. El primer ensayo demostró que la vida media de hidroxibupropión fue significativamente más prolongada en 8 participantes con hepatopatía alcohólica en comparación con 8 voluntarios sanos ( $32 \pm 14$  horas versus  $21 \pm 5$  horas, respectivamente). Aunque no son estadísticamente significativas, las AUC para bupropión e hidroxibupropión fueron más variables y generalmente mayores (en 53% a 57%) en pacientes con hepatopatía alcohólica. Las diferencias en la vida media para bupropión y los otros metabolitos en los 2 grupos fueron mínimas.

El segundo ensayo no demostró diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropión y sus metabolitos activos en 9 participantes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con 8 voluntarios sanos. Sin embargo, se observó mayor variabilidad en algunos parámetros farmacocinéticos para bupropión (AUC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ ) y sus metabolitos activos ( $t_{1/2}$ ) en participantes con cirrosis hepática leve a moderada. Asimismo, en pacientes con cirrosis hepática severa, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de bupropión aumentaron de manera sustancial (diferencia promedio: en aproximadamente 70% y 3 veces, respectivamente) y fueron más variables en comparación con los valores obtenidos en voluntarios sanos; la vida media promedio de bupropión fue también más prolongada (29 horas en participantes con cirrosis hepática severa vs. 19 horas en participantes sanos). En el caso del metabolito hidroxibupropión, la  $C_{m\acute{a}x}$  promedio fue aproximadamente 69% inferior. En el caso de los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión combinados, la  $C_{m\acute{a}x}$  promedio fue aproximadamente 31% inferior.

El AUC promedio aumentó en  $1\frac{1}{2}$  vez para hidroxibupropión y cerca de  $2\frac{1}{2}$  veces para treo/eritrohidrobupropión. El  $T_{m\acute{a}x}$  promedio se observó 19 horas después para hidroxibupropión y 31 horas después para treo/eritrohidrobupropión. Las vidas medias promedio para hidroxibupropión y treo/eritrohidrobupropión aumentaron 5 y 2 veces, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática severa en comparación con los voluntarios sanos (ver secciones 2.2 y 2.6).

#### Disfunción ventricular izquierda

Durante un estudio de administración de dosis crónica con bupropión en 14 pacientes depresivos con disfunción ventricular izquierda (antecedentes de CHF o agrandamiento del corazón según radiografía), no hubo un efecto aparente en la farmacocinética de bupropión o sus metabolitos, en comparación con voluntarios sanos.

### Edad

Los efectos de la edad en la farmacocinética de bupropión y sus metabolitos no han sido completamente identificados, pero una exploración de las concentraciones en equilibrio dinámico de bupropión obtenida de diversos estudios de eficacia sobre la depresión realizados en pacientes que recibieron dosis de entre 300 y 750 mg/día, en un cronograma de 3 veces al día, no reveló ninguna relación entre la edad (18 a 83 años) y la concentración plasmática de bupropión. Un estudio de farmacocinética de dosis únicas demostró que la disposición de bupropión y sus metabolitos en participantes de edad avanzada fue similar a la de los participantes más jóvenes. Dichos datos sugieren que no hubo un efecto prominente de la edad en la concentración de bupropión; sin embargo, otro estudio de farmacocinética de dosis únicas y múltiples sugirió que los participantes de edad avanzada se encontraban en riesgo de acumulación de bupropión y sus metabolitos (ver sección 2.6).

### Sexo

Un estudio de dosis únicas que incluyó a 12 voluntarios sanos de sexo masculino y 12 voluntarios sanos de sexo femenino reveló que no existen diferencias relacionadas con el sexo en los parámetros farmacocinéticos de bupropión. Además, el análisis combinado de los datos farmacocinéticos de bupropión obtenidos de 90 voluntarios sanos de sexo masculino y 90 voluntarios sanos de sexo femenino revelaron que no hay diferencias relacionadas con el sexo en las concentraciones plasmáticas máximas de bupropión. La exposición sistémica promedio (AUC) fue aproximadamente 13% más alta en voluntarios de sexo masculino en comparación con los voluntarios de sexo femenino.

### Fumadores

Los efectos de consumo de cigarrillos en la farmacocinética de clorhidrato de bupropión fueron estudiados en 34 voluntarios sanos de sexo masculino y femenino; 17 fueron fumadores crónicos y 17 fueron no fumadores. Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg de bupropión, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la  $C_{máx}$ , vida media,  $T_{máx}$ , AUC o depuración de bupropión o sus metabolitos activos entre los fumadores y no fumadores.

### Interacciones farmacológicas

#### *Potencial de otros fármacos para afectar Wellbutrin XL™*

Estudios *in vitro* indican que bupropión es principalmente metabolizado a hidroxibupropión por CYP2B6. Por tanto, existe una posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre Wellbutrin XL™ y los fármacos que son inhibidores o inductores de CYP2B6. Además, estudios *in vitro* sugieren que la paroxetina, sertralina, norfluoxetina, fluvoxamina y nelfinavir inhiben la hidroxilación de bupropión.

### Inhibidores de CYP2B6

*Clopidogrel de ticlopidina:* En un estudio realizado en voluntarios sanos de sexo masculino, clopidogrel de 75 mg administrado una vez al día o ticlopidina de 250 mg administrado dos veces al día aumentaron las exposiciones ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) de bupropión en un 40% y 60% para clopidogrel, en un 38% y 85% para ticlopidina, respectivamente. Las exposiciones de hidroxibupropión se vieron disminuidas.

*Prasugrel:* En participantes sanos, prasugrel aumentó los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de bupropión en un 14% y 18%, respectivamente, y disminuyó los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de hidroxibupropión en un 32% y 24%, respectivamente.

*Cimetidina:* Después de la administración oral de 300 mg de bupropión con o sin 800 mg de cimetidina en 24 voluntarios sanos jóvenes de sexo masculino, la farmacocinética de bupropión y hidroxibupropión no se vio afectada. Sin embargo, hubo un aumento del 16% y 32% en los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente, de las partes combinadas de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión.

*Citalopram:* El citalopram no afectó la farmacocinética de bupropión y sus tres metabolitos.

### Inductores de CYP2B6

*Ritonavir y lopinavir:* En un estudio de voluntarios sanos, ritonavir de 100 mg dos veces al día redujo los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de bupropión en 22% y 21%, respectivamente. La exposición del metabolito hidroxibupropión se vio disminuida en un 23%, la de treohidrobupropión se vio disminuida en un 38% y la de eritrohidrobupropión se vio disminuida en un 48%. En un segundo estudio de voluntarios sanos, ritonavir de 600 mg dos veces al día disminuyó los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de bupropión en 66% y 62%, respectivamente. La exposición del metabolito hidroxibupropión se vio disminuida en un 78%, la de treohidrobupropión se vio disminuida en un 50% y la de eritrohidrobupropión se vio disminuida en un 68%.

En otro estudio de voluntarios sanos, lopinavir de 400 mg/ritonavir de 100 mg dos veces al día disminuyó los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de bupropión en 57%. Los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito hidroxibupropión disminuyeron en un 50% y 31%, respectivamente.

*Efavirenz:* En un estudio de voluntarios sanos, efavirenz de 600 mg administrado una vez al día por 2 semanas redujo los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de bupropión en aproximadamente 55% y 34 %, respectivamente. El AUC de hidroxibupropión no presentó cambios mientras que su  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó en un 50%.

*Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína:* Aunque no se han estudiado de forma sistémica, estos fármacos pueden inducir el metabolismo de bupropión.

*Potencial de Wellbutrin XL™ para afectar otros fármacos*

Los datos obtenidos con animales indicaron que bupropión puede ser un inductor de enzimas metabolizadoras de fármacos en seres humanos. En un estudio de 8 voluntarios sanos de sexo masculino, después de la administración de 14 días de bupropión de 100 mg tres veces al día, no hubo evidencia de inducción de su propio metabolismo. Sin embargo, es posible que exista el potencial para provocar alteraciones clínicamente importantes en los niveles sanguíneos por fármacos coadministrados.

#### Fármacos metabolizados por CYP2D6

*In vitro*, bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de CYP2D6. En un estudio clínico de 15 participantes de sexo masculino (edades: 19 a 35 años) que fueron metabolizadores extensivos de CYP2D6, bupropión administrado como 150 mg dos veces al día después de una dosis única de 50 mg de desipramina aumentó la  $C_{máx}$ , el AUC y el  $T_{1/2}$  de desipramina en un promedio de aproximadamente 2, 5 y 2 veces, respectivamente. El efecto estuvo presente durante por lo menos 7 días después de la última dosis de bupropión. No se estudió formalmente el uso concomitante de bupropión con otros fármacos metabolizados por CYP2D6.

*Citalopram*: Aunque citalopram no es principalmente metabolizado por CYP2D6, en un estudio, bupropión aumentó la  $C_{máx}$  y el AUC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente.

*Lamotrigina*: Las dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética de dosis única de lamotrigina en 12 voluntarios sanos.

### **3.3. Datos preclínicos**

#### Trastorno depresivo mayor

La eficacia de bupropión en el tratamiento del trastorno depresivo mayor se estableció con la formulación de liberación inmediata de clorhidrato de bupropión en dos ensayos controlados con placebo de 4 semanas de duración realizados en pacientes hospitalizados adultos con MDD y en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes ambulatorios adultos con MDD. En el primer estudio, el rango de dosis de bupropión fue 300 mg a 600 mg al día administrados en 3 dosis divididas; el 78% de pacientes recibieron tratamiento con dosis de 300 mg a 450 mg al día. El ensayo demostró la eficacia de bupropión según lo medido por la puntuación total de la Escala de Valoración de Hamilton para la Depresión (HDRS), el ítem de estado de ánimo depresivo de la HDRS (ítem 1) y la Escala de Impresiones Clínicas Globales-Severidad (CGI-S). El segundo estudio incluyó 2 dosis fijas de bupropión (300 mg y 450 mg al día) y placebo. Este ensayo demostró la eficacia de bupropión solamente para la dosis de 450 mg. Los resultados de eficacia fueron significativos para la puntuación total de la HDRS y la puntuación de severidad de la CGI-S, pero no para el ítem 1 de la HDRS. En el tercer estudio, los pacientes ambulatorios fueron tratados con bupropión de 300 mg al día. Este estudio demostró la eficacia de bupropión según lo medido por la puntuación total de la HDRS, el ítem 1 de la HDRS, la Escala de Evaluación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la puntuación de la CGI-S y la puntuación de la CGI-Mejoría (CGI-I).

Un estudio de retiro, aleatorizado, controlado con placebo, de plazo más prolongado demostró la eficacia del HCl de bupropión de liberación sostenida en el tratamiento de mantenimiento de MDD. El ensayo incluyó a pacientes ambulatorios adultos que cumplieran con los criterios de DSM-IV para MDD, tipo recurrente, que habían respondido durante un ensayo de etiqueta abierta de 8 semanas de duración con bupropión de 300 mg al día. Las personas que respondieron al tratamiento fueron aleatorizadas a continuar con bupropión de 300 mg al día o placebo, por hasta 44 semanas de observación para detectar la recaída. La respuesta durante la fase de etiqueta abierta se definió como una puntuación de 1 en la CGI-Mejoría (con una muy buena mejoría) o 2 (con una buena mejoría) para cada una de las 3 semanas finales. La recaída durante la fase doble ciego se definió como el criterio del investigador que determina que el tratamiento con el fármaco fue necesario debido al empeoramiento de los síntomas depresivos. Los pacientes en el grupo de bupropión presentaron tasas de recaídas significativamente inferiores durante las siguientes 44 semanas en comparación con aquellas en el grupo de placebo.

Aunque no existen ensayos independientes que demuestren la eficacia de Wellbutrin XL™ en el tratamiento agudo de MDD, los estudios han demostrado una biodisponibilidad similar entre las formulaciones de liberación inmediata, sostenida y extendida de HCl de bupropión en condiciones de equilibrio dinámico (es decir, las exposiciones [ $C_{m\acute{a}x}$  y AUC] para bupropión y sus metabolitos son similares entre las 3 formulaciones).

#### Trastorno afectivo estacional

La eficacia de Wellbutrin XL™ en la prevención de episodios depresivos mayores estacionales relacionados con SAD se estableció en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes ambulatorios adultos con antecedentes de MDD con un patrón estacional de otoño-invierno (según lo definido en los criterios de DSM-IV). El tratamiento con bupropión se inició antes de la aparición de los síntomas en otoño (setiembre-noviembre). Se interrumpió el tratamiento después de una disminución gradual de la dosis 2 semanas que empezó durante la primera semana de primavera (cuarta semana de Marzo), lo que generó una duración de tratamiento de aproximadamente 4 a 6 meses para la mayoría de pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con Wellbutrin XL™ o placebo. La dosis inicial de bupropión fue 150 mg una vez al día por 1 semana, seguida de aumento gradual de la dosis a 300 mg una vez al día. Los pacientes que fueron considerados por el investigador como con poca probabilidad o capacidad de tolerar 300 mg una vez al día pudieron seguir con la dosis de 150 mg una vez al día, o se les redujo la dosis a esa cantidad. Las dosis promedio de bupropión en los 3 ensayos oscilaron entre 257 mg y 280 mg al día. Aproximadamente el 59% de pacientes continuaron en el estudio por 3 a 6 meses; el 26% continuó por < 3 meses y el 15% continuó por > 6 meses.

Para ingresar en los ensayos, los pacientes debían de tener un bajo nivel de síntomas depresivos, según lo demostrado en una puntuación < 7 en la Escala de Valoración de Hamilton para la Depresión 17 (HAMD-17) y una puntuación < 14 en la HAMD-24. La medición de la eficacia primaria fue la Guía de Entrevistas Estructuradas para la Escala de Valoración de Hamilton para la Depresión, Trastornos Afectivos Estacionales (SIGH-SAD), que es idéntica a la HAM-D-24. La SIGH-SAD consiste en la HAMD-17 más 7 ítems que evalúan específicamente los síntomas centrales del trastorno afectivo estacional: aislamiento social, aumento de peso, aumento del apetito, aumento

del consumo de alimentos, antojos de carbohidratos, hipersomnia y fatiga. El criterio de valoración de eficacia primaria incluyó: 1) el criterio del investigador de que un episodio depresivo importante se había producido o que el paciente requirió intervención por síntomas depresivos, o 2) una puntuación de SIGH-SAD > 20 en 2 semanas consecutivas. El análisis primario fue una comparación de las tasas de ausencia de depresión entre los grupos de bupropión y placebo.

En estos 3 ensayos, el porcentaje de pacientes que no presentaron depresión (no tuvieron un episodio de MDD) al final del tratamiento fue significativamente alto en el grupo de bupropión en comparación con el grupo de placebo: 81,4% vs. 69,7%, 87,2% vs. 78,7%, y 84,0% vs. 69,0% para los Ensayos 1, 2 y 3, respectivamente. En el caso de los 3 ensayos combinados, la tasa de ausencia de depresión fue 84,3% versus 72,0% en los grupos de bupropión y placebo, respectivamente.

#### **4. Datos farmacéuticos**

##### **4.1 Lista de excipientes**

- Alcohol Polivinílico
- Gliceril behenato
- Etilcelulosa 100
- Povidona
- Polietilen Glicol 1450
- Alcohol Etilico 95%
- Alcohol Isopropílico 99%
- Dispersión de copolímeros del ácido metacrílico (Eudragit L30 D-55)
- Dióxido de silicio
- Trietil citrato
- Agua purificada
- Tinta negra para impresión (Opacode S-1-17823 Black)

##### **4.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

##### **4.3 Tiempo de vida útil**

No emplear este producto una vez que haya sobrepasado la fecha de expiración señalada en el empaque.

##### **4.4 Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 25°C.

#### **4.5 Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado o los restos derivados del mismo**

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.

#### **RECOMENDACIONES**

Cualquier aclaración sobre la utilización del producto consultar a su médico o al farmacéutico.

**Basado en:** FDA (Diciembre 2014) / GDS24 (05 Febrero 2014)

