



**Versión GDSv34-IPIv18**

# Wellbutrin XL

## Clorhidrato de bupropion

### Composición Cualitativa y Cuantitativa

La formulación **WELLBUTRIN XL** se encuentra disponible en:

- tabletas que contienen 150 mg de clorhidrato de bupropion
- tabletas que contienen 300 mg de clorhidrato de bupropion

### Información Clínica

#### Indicaciones

La formulación **WELLBUTRIN XL** se indica en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con **WELLBUTRIN XL** resulta eficaz para prevenir una recidiva.

#### Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de liberación prolongada (XL).

Las tabletas **WELLBUTRIN XL** deben deglutirse enteras, sin cortarse, triturarse ni masticarse, ya que esto podría incrementar el riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos, incluyendo convulsiones.

Las tabletas **WELLBUTRIN XL** pueden tomarse con o sin alimentos.

#### Uso en Adultos

La dosis única máxima de **WELLBUTRIN XL** consiste en 300 mg.

Debe haber un intervalo de al menos 24 horas entre dosis sucesivas.

El insomnio es un efecto adverso muy común que por lo general es transitorio. El insomnio puede reducirse si se evita la administración a la hora de acostarse (siempre y cuando haya un intervalo de cuando menos 24 horas entre las dosis) o, si está indicado clínicamente, reduciendo la dosificación.

#### Tratamiento Inicial

La dosis inicial de las tabletas de **WELLBUTRIN XL** consiste en 150 mg, administrados por la mañana como una dosis diaria única. Aquellos pacientes que no responden adecuadamente a una dosis de 150 mg/día, podrían obtener un beneficio al aumentar la dosificación objetivo habitual para adultos, la cual consiste en 300 mg/día, administrados una vez al día.

El efecto de la administración de bupropion empieza a ser evidente tan temprano como a los 14 días después de iniciar la terapia. Como ocurre con todos los antidepresivos, es posible que el efecto antidepresivo completo de **WELLBUTRIN XL** no sea evidente sino hasta que hayan transcurrido varias semanas de tratamiento.

#### Transferencia de Pacientes bajo Tratamiento con WELLBUTRIN SR Tabletas

Al transferir pacientes bajo terapia con **WELLBUTRIN SR** (liberación sostenida) tabletas a un tratamiento con **WELLBUTRIN XL** tabletas, en lo posible se deberá administrar la misma dosis total diaria. Los pacientes que en la actualidad reciben tratamiento con **WELLBUTRIN SR** tabletas, a razón de 300 mg/día (por ejemplo, 150 mg administrados dos veces al día), pueden ser transferidos a un régimen de tratamiento de 300 mg de **WELLBUTRIN XL** administrados una vez al día.

#### Terapia de Mantenimiento

Es de consenso general que los pacientes que presentan episodios agudos de depresión requieren 6 meses, o más, de tratamiento con fármacos antidepresivos. Se demostró que el bupropion (300 mg/día) es eficaz al administrarse durante un tratamiento a largo plazo (hasta 1 año).

#### Uso en Niños y Adolescentes

El uso de **WELLBUTRIN XL** no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase *Advertencias y Precauciones*). Aún no se establece la seguridad y la eficacia de la administración de **WELLBUTRIN XL** en tabletas a pacientes menores de 18 años de edad.

#### Uso en pacientes de Edad Avanzada

No es posible descartar la posibilidad de que algunos individuos de edad avanzada experimenten una mayor sensibilidad al bupropion, por lo cual se podría requerir una reducción en la frecuencia y/o la dosis (véase *Advertencias y Precauciones*).

#### Uso en Pacientes con INSUFICIENCIA Hepática

**WELLBUTRIN XL** debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a que los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada experimentan una mayor variabilidad en la farmacocinética, se debe considerar una reducción en la frecuencia de la administración (véase *Advertencias y Precauciones*).

**WELLBUTRIN XL** debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. En estos pacientes, la dosis no debe exceder 150 mg administrados en días alternos (véase *Advertencias y Precauciones*).

#### Uso en Pacientes con INSUFICIENCIA renal

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal deberá iniciarse a una frecuencia y/o una dosis reducida ya que el bupropion y sus metabolitos activos pueden acumularse en estos pacientes en mayor medida de lo habitual (véase *Advertencias y Precauciones*).

#### Contraindicaciones

**WELLBUTRIN XL** se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad al bupropion, o a cualquiera de los componentes de la preparación.

**WELLBUTRIN XL** se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos.

**WELLBUTRIN XL** se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes.

**WELLBUTRIN XL** en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis.

**WELLBUTRIN XL** se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata.

Se contraindica el uso concomitante de **WELLBUTRIN XL** con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con IMAOs irreversibles y la iniciación del tratamiento con **WELLBUTRIN XL** tabletas.

### Advertencias y Precauciones

#### Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de **WELLBUTRIN XL**, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con **WELLBUTRIN XL**, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, **WELLBUTRIN XL** debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- historial de traumatismos craneoencefálicos.
- tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- historial de convulsiones.
- administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes (véase *Contraindicaciones*), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con **WELLBUTRIN XL**, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

#### Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con **WELLBUTRIN XL** debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (véase *Efectos Adversos*). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

#### Insuficiencia Hepática

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, **WELLBUTRIN XL** debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (véanse *Dosis y Administración y Farmacocinética*).

**WELLBUTRIN XL** debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes (véanse *Dosis y Administración y Farmacocinética*).

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

#### Insuficiencia Renal

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe

iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes (véase *Farmacocinética*). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

#### Pacientes de Edad Avanzada

La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion, por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración (véase *Farmacocinética*).

#### Niños y Adolescentes <18 Años de Edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos.

### Agravamiento Clínico y Riesgo de Suicidio en Adultos con Trastornos Psiquiátricos

Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa (véase más adelante *Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar; Efectos Adversos*).

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

## Síntomas Neuropsiquiátricos, Incluyendo Manía y Trastorno Bipolar

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (véase *Efectos Adversos*). En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepressivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepressivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

## Enfermedad Cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear **WELLBUTRIN XL** en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica (véase *Propiedades Farmacológicas y Estudios Clínicos*).

## Tensión Arterial

En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial (véase *Efectos Adversos*); además, el uso concomitante de bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial (véase *Interacciones*).

## Vías de Administración Inadecuadas

Bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

## Síndrome Serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se coadministra bupropion con fármacos que se sabe que están asociados con el síndrome serotoninérgico, incluidos los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN). Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis (véase *Interacciones*).

También se ha informado del síndrome serotoninérgico solo con sobredosis de bupropion (véase *Sobredosis*).

## Interacciones

El bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, el hidroxibupropion, mediante la isoenzima IIB6 del citocromo P450 (CYP2B6), principalmente (véase *Farmacocinética*). Por tanto, se debe tener cuidado al coadministrar **WELLBUTRIN XL** con fármacos que se sabe afectan la isoenzima CYP2B6 (p.ej., orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida, ticlopidina, clopidogrel).

Aunque el bupropion no se metaboliza a través de la isoenzima CYP2D6, los estudios *in vitro* realizados en el P450 humano demostraron que el bupropion y el hidroxibupropion son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio farmacocinético realizado en humanos, la administración de bupropion aumentó las concentraciones plasmáticas de desipramina. Este efecto tuvo una duración de cuando menos 7 días después de administrar la última dosis de bupropion. La terapia concomitante con fármacos metabolizados predominantemente por esta isoenzima (como ciertos beta-bloqueadores, antiarrítmicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos), debe iniciarse a la dosis más baja del rango de dosificación de la medicación concomitante. Si se adiciona **WELLBUTRIN XL** al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo algún medicamento metabolizado por la isoenzima CYP2D6, deberá considerarse la necesidad de reducir la dosificación del medicamento original, especialmente de aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho (véase *Farmacocinética*).

Fármacos que requieren activación metabólica a través de CYP2D6 para ser efectivos (p. ej. tamoxifeno), podrían tener reducida su eficacia cuando son administrados concomitantemente con inhibidores de CYP2D6 tal como bupropion.

Aunque el citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP2D6, en un estudio el bupropion aumentó la C<sub>max</sub> y el ABC del citalopram en un 30% y 40%, respectivamente.

Como el bupropion se metaboliza ampliamente, la administración concomitante de fármacos inductores metabólicos (p.ej., carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, ritonavir, efavirenz), o inhibidores metabólicos, podría afectar su actividad clínica.

En una serie de estudios realizados en voluntarios sanos, la administración de ritonavir (100 mg dos veces al día ó 600 mg dos veces al día), ó 100 mg de ritonavir más 400 mg de lopinavir dos veces al día, redujo el nivel de exposición al bupropion y sus metabolitos principales de una manera proporcional a la dosis, en aproximadamente 20 a 80%. Similarmente, efavirenz 600 mg una vez al día durante dos semanas redujo la disponibilidad de bupropion en aproximadamente 55%. Se cree que este efecto de ritonavir, ritonavir más lopinavir y efavirenz se debe a la inducción del metabolismo del bupropion. Los pacientes que reciben tratamiento con cualquiera de estos fármacos con bupropion podrían requerir mayores dosis de bupropion, pero no se deberá exceder la dosis máxima recomendada de bupropion.

Aunque los datos clínicos no identifican alguna interacción farmacocinética entre el bupropion y el alcohol, se han hecho reportes poco frecuentes de eventos neuropsiquiátricos adversos, o reducción en la tolerancia al alcohol, en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con bupropion. Se debe minimizar o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con **WELLBUTRIN XL**.

Los datos posteriores a la comercialización muestran una posible interacción farmacodinámica entre el bupropion y los ISRS y los IRSN, lo que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico (véase *Advertencias y precauciones*).

La limitada información clínica sugiere una mayor incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con bupropion en forma concomitante con levodopa o amantadina. Se debe tener

precaución al administrar **WELLBUTRIN XL** a pacientes que reciban tratamiento concurrente con levodopa o amantadina.

La administración de dosis orales múltiples de bupropion no produjo efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética de la lamotrigina, administrada a dosis únicas en 12 sujetos. Además, sólo aumentó ligeramente el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Existe la posibilidad de que el uso concomitante de **WELLBUTRIN XL** y algún Sistema Transdérmico de Nicotina (NTS, por sus siglas en inglés) ocasione elevaciones en la tensión arterial.

La coadministración de digoxina con bupropion puede disminuir los niveles de la digoxina. El ABC 0–24 h de la digoxina disminuyó 1.6 veces y la depuración renal aumentó 1.8 veces en un estudio en voluntarios sanos.

## Interacciones Involucrando Pruebas de Laboratorio

Se ha reportado que **WELLBUTRIN XL** interfiere con algunas pruebas rápidas en orina que pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para anfetaminas. Se debe considerar un método químico alternativo más específico para confirmar el resultado positivo.

## Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

No hay datos acerca del efecto de bupropion en la fertilidad humana. Un estudio de reproducción en ratas no reveló evidencia de disminución en la fertilidad (véase *Información Preclínica*).

### Embarazo

En algunos estudios epidemiológicos acerca del desenlace del embarazo, se ha reportado aumento en el riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares en asociación con la exposición materna a bupropion durante el primer trimestre. Estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios. El médico prescriptor necesitará sopesar la opción de tratamientos alternativos para mujeres embarazadas o que planeen embarazarse, y solo deberían prescribir **WELLBUTRIN XL** si los beneficios esperados son más importantes que los riesgos potenciales.

La proporción de defectos cardíacos congénitos observados prospectivamente en embarazos con exposición prenatal a bupropion durante el primer trimestre en el Registro Internacional de Embarazo fue 9/675 (1.3%).

En un estudio retrospectivo, realizado en una base de datos de atención asistida (n=7005 lactantes), no se observó una mayor proporción de malformaciones congénitas (2.3%) o cardiovasculares (1.1%), asociadas con la exposición al bupropion durante el primer trimestre de embarazo (n=1213 lactantes), en comparación con el uso de otros antidepressivos durante el primer trimestre (n=4743 lactantes: 2.3% y 1.1% para malformaciones congénitas y cardiovasculares, respectivamente), o con el uso de bupropion fuera del primer trimestre (n=1049: 2.2% y 1.0%, respectivamente).

En un análisis retrospectivo de control de casos usando datos del Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (National Birth Defects Prevention Study), hubo 12383 lactantes en el grupo de casos y 5869 lactantes en el grupo control. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón (left outflow tract heart defect) en el lactante y el reporte hecho por las propias madres acerca del consumo de bupropion tempranamente durante el embarazo (n=10; OR ajustado =2.6; 95% IC 1.2, 5.7). No se observó asociación entre el uso de bupropion por las madres y cualquier otro tipo de defecto cardíaco o con todas las categorías de defectos cardíacos combinados.

Un análisis extendido de datos de control de casos del Estudio de Defectos Congénitos del Centro Epidemiológico Slone (Slope Epidemiology Center Birth Defects Study) incluyó 7913 casos de defectos cardíacos y 8611 controles. No se encontró aumento estadísticamente significativo del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón con el uso de bupropion de las madres (n=2; OR ajustado = 0.4; 95% IC 0.1, 1.6). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos septales ventriculares (n=17; OR ajustado =2.5; 95% IC 1.3, 5.0) después del uso de bupropion solo durante el primer trimestre.

### Lactancia

Como el bupropion y sus metabolitos se excretan en la leche materna, se debe aconsejar a las madres que no amamenten a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con **WELLBUTRIN XL**.

## Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Maquinaria

Al igual que otros fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC), es posible que el bupropion afecte la capacidad de desempeñar tareas que requieren juicio o habilidades psicomotoras y cognitivas. Por tanto, los pacientes deberán tener cuidado antes de conducir o utilizar maquinaria, hasta que estén razonablemente seguros que **WELLBUTRIN XL** tabletas no los afecta de manera adversa en su desempeño.

## Efectos Adversos

La siguiente lista proporciona información sobre los efectos adversos, clasificados por sistema corporal, que se identificaron a partir de la experiencia clínica.

### En el Cuerpo (generales)

Fiebre, dolor torácico, astenia.

### Cardiovasculares

Taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, hipotensión ortostática, elevaciones en la tensión arterial (en algunos casos severas), rubefacción, síncope.

### SNC

Convulsiones (véase *Advertencias y Precauciones*), insomnio, temblores, distonía, ataxia, Parkinsonismo, espasmos, falta de coordinación, trastornos en la concentración, cefalea, mareos, depresión, confusión, delirios, ideación paranoide, ataques de pánico, alucinaciones, agitación, inquietud, ansiedad, irritabilidad, hostilidad, agresividad, despersonalización, sueños anormales, alteración de la memoria, parestesia, *dismetria*.

### Endocrinos y Metabólicos

Anorexia, pérdida de peso, trastornos de la glucemia, hiponatremia.

### Gastrointestinales

Boca seca, trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas y vómito, dolor abdominal, estreñimiento.

### Genitourinarios

Polaquiuria y/o retención urinaria, incontinencia urinaria.

### Hepatobiliares

Elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis.

### Cutáneos / Hipersensibilidad

Exantema, prurito, sudación. Reacciones de hipersensibilidad cuya severidad varía de urticaria a angioedema, disnea/broncoespasmo, y, en raras ocasiones, choque anafiláctico. También se han producido comunicaciones de

artralgia, mialgia y fiebre, en asociación con exantema y otros síntomas que sugieren una reacción de hipersensibilidad tardía. Es posible que estos síntomas asemejen la enfermedad del suero.

En raras ocasiones, también se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, síndrome de lupus eritematoso sistémico agravado, lupus eritematoso cutáneo, pustulosis exantemática generalizada aguda y alopecia.

## Sentidos Especiales

Acúfenos, trastornos visuales, trastornos del gusto.

## Sobredosis

### Síntomas y Signos

Además de aquellos efectos comunicados como *Efectos Adversos*, los casos de sobredosificación han provocado síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de la conciencia y cambios en el ECG, como trastornos de la conducción (incluyendo prolongación del intervalo QRS) o arritmias; se han reportado casos de desenlace fatal. Se ha informado también del síndrome serotoninérgico.

### Tratamiento:

En caso de una sobredosis, se recomienda la hospitalización. Se debe vigilar el ECG y los signos vitales.

Asegúrese que la permeabilidad de las vías respiratorias, la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce algún antídoto específico para el bupropion. El tratamiento ulterior deberá ser el indicado por el médico o el recomendado por el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

## Propiedades Farmacológicas

### Farmacodinamia

#### Código ATC

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

#### Mecanismo de Acción

El bupropion es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina), el cual exhibe un efecto mínimo en la recaptación de indolaminas (serotonina) y no inhibe la monoaminooxidasa. Como se desconoce el mecanismo de acción del bupropion, al igual que el de otros antidepresivos, se supone que su acción es mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

En un estudio realizado en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente significativos en el intervalo QTcF al administrar tabletas de bupropion de liberación prolongada (450mg/día), en comparación con la administración de placebo, después de 14 días de administración hasta alcanzar el estado estacionario.

### Farmacocinética

#### Absorción:

Después de la administración oral de **WELLBUTRIN XL** a voluntarios sanos, se lograron concentraciones plasmáticas máximas de bupropion aproximadamente a las 5 horas.

La absorción de las tabletas de bupropion de liberación prolongada no se ve afectada significativamente cuando se ingieren con alimentos.

El bupropion y sus metabolitos muestran una cinética lineal después de la administración crónica de 150 a 300 mg diarios.

#### Distribución:

El bupropion se distribuye ampliamente, con un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2000 L. El bupropion y el hidroxibupropion se fijan moderadamente a las proteínas plasmáticas (84% y 77%, respectivamente).

El grado de fijación proteica del metabolito treohidrobupropion es de aproximadamente la mitad del observado con el bupropion.

#### Metabolismo:

El bupropion se metaboliza ampliamente en los humanos. En el plasma, se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos: hidroxibupropion y los isómeros de amino-alcohol, treohidrobupropion y eritrohidrobupropion. Es posible que éstos tengan alguna importancia clínica, ya que sus concentraciones plasmáticas son tan altas, o más altas, que las del bupropion.

No se pueden medir las concentraciones de eritrohidrobupropion en el plasma después de administrar una dosis única de **WELLBUTRIN XL**. A su vez, los metabolitos activos se metabolizan a metabolitos inactivos, los cuales se excretan en la orina.

Los estudios *in vitro* indican que el bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, el hidroxibupropion, a través de la isoenzima CYP2B6, principalmente, mientras que los citocromos P450 no están implicados en la formación de treohidrobupropion (véase *Interacciones*).

Tanto el bupropion como el hidroxibupropion son inhibidores competitivos, relativamente débiles, de la isoenzima CYP2D6 con  $K_i$  valores de 21 y 13.3  $\mu$ M, respectivamente. En voluntarios humanos identificados como amplios metabolizadores de la isoenzima CYP2D6, la administración concomitante de bupropion y desipramina ocasionó aumentos de 2 y 5 veces en la  $C_{max}$  y el ABC de desipramina, respectivamente. Este efecto estuvo presente durante cuando menos siete días después de administrar la última dosis de bupropion. Puesto que el bupropion no se metaboliza por la vía de la CYP2D6, no se pronostica que la desipramina afecte la farmacocinética del bupropion. Se recomienda tener precaución al administrar **WELLBUTRIN XL** con sustratos para la vía CYP2D6 (véase *Interacciones*).

Se ha demostrado que el bupropion induce su propio metabolismo en animales, después de llevar a cabo una administración casi crónica. En los humanos, no hay indicios de inducción enzimática de bupropion o hidroxibupropion en pacientes o voluntarios que recibieron las dosis recomendadas de bupropion durante 10 a 45 días.

Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropion son aproximadamente 10 veces la concentración máxima del fármaco original en estado de equilibrio. Los tiempos para alcanzar las concentraciones máximas de los metabolitos eritrohidrobupropion y treohidrobupropion son similares a aquellos del metabolito hidroxibupropion.

En humanos, las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropion ocurren aproximadamente 7 horas después de la administración de bupropion de liberación prolongada.

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el ritonavir administrado a una dosis de 100 mg dos veces al día redujo el ABC y la  $C_{max}$  del bupropion en 22% y 21%, respectivamente. El ABC y la  $C_{max}$  de los metabolitos del bupropion experimentaron un decremento de 0 a 44%. En un segundo estudio realizado en voluntarios sanos, el ritonavir

administrado a una dosis de 600 mg dos veces al día redujo el ABC y la  $C_{max}$  del bupropion en 66% y 62%, respectivamente. El ABC y la  $C_{max}$  de los metabolitos del bupropion experimentaron un decremento de 42 a 78%.

En otro estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de 400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día redujo el ABC y la  $C_{max}$  del bupropion en 57%. El ABC y la  $C_{max}$  del hidroxibupropion experimentaron un decremento de 50% y 31%, respectivamente.

## Eliminación

Después de la administración oral de 200 mg de  $^{14}$ C-bupropion en humanos, se recuperó el 87 % y 10 % de la dosis radioactiva en la orina y heces, respectivamente. La fracción de la dosis de bupropion que se excretó en forma inalterada sólo representó un 0.5 %, lo cual es un hallazgo que coincide con el amplio metabolismo del bupropion. Menos del 10% de esta dosis de  $^{14}$ C fue cuantificada en la orina como metabolitos activos.

La depuración media aparente, posterior a la administración oral de bupropion, es de aproximadamente 200 L/hr y el promedio de la vida media de eliminación de bupropion es de aproximadamente 20 horas.

La vida media de eliminación del hidroxibupropion es de aproximadamente 20 horas, y su área bajo la curva de tiempo frente a concentración plasmática de fármaco (ABC), en estado estacionario, es de aproximadamente 17 veces la del bupropion. Las vidas medias de eliminación del treohidrobupropion y el eritrohidrobupropion son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente) y los valores del ABC en estado estacionario son 8 y 1.6 veces mayores que los del bupropion, respectivamente. El estado estacionario para el bupropion y sus metabolitos se alcanza en 8 días.

La cubierta insoluble de las tabletas de liberación prolongada puede permanecer intacta durante el tránsito gastrointestinal y eliminarse con las heces.

### Pacientes con Insuficiencia Renal

La eliminación de bupropion y sus principales metabolitos puede ser reducida por insuficiencia en la función renal (véase *Advertencias y Precauciones*). En sujetos con insuficiencia renal de grado moderado a severo o en etapa terminal, se observó un incremento en el nivel de exposición al bupropion y/o sus metabolitos.

### Pacientes con Insuficiencia Hepática

La farmacocinética del bupropion y sus metabolitos activos no fue estadística y significativamente diferente en los pacientes con cirrosis de grado leve a moderado, en comparación con voluntarios sanos, aunque se observó una mayor variabilidad entre los pacientes individuales. En los pacientes con cirrosis hepática grave, la  $C_{max}$  y el ABC del bupropion aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximada de 70% y 3 veces, respectivamente) y tuvieron una mayor variabilidad, al compararse con los valores de los voluntarios sanos; la vida media promedio también fue más prolongada (aproximadamente 40%). Para los metabolitos, la  $C_{max}$  media fue más baja (aproximadamente 30 a 70 %), el ABC medio tendió a ser más alto (aproximadamente 30 a 50 %), el  $T_{max}$  mediano fue tardío (aproximadamente 20 horas), y las vidas medias promedio fueron más prolongadas (aproximadamente 2 a 4 veces) que en voluntarios sanos (véase *Advertencias y Precauciones*).

### Pacientes de Edad Avanzada

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes de edad avanzada han mostrado resultados variables. En un estudio realizado con dosis únicas, se demostró que la farmacocinética del bupropion y sus metabolitos, observada en pacientes de edad avanzada, no difiere de aquella que exhiben los adultos más jóvenes. Otro estudio farmacocinético, realizado con dosis tanto únicas como múltiples, sugirió que los pacientes de edad avanzada podrían experimentar una mayor acumulación de bupropion y sus metabolitos. La experiencia clínica existente no ha identificado alguna diferencia en la tolerabilidad exhibida entre ancianos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar que los pacientes mayores experimenten una mayor sensibilidad.

## Estudios Clínicos

Se examinaron la eficacia y la tolerabilidad de **WELLBUTRIN XL** en 7 estudios doble ciego.

En uno de dos estudios idénticos realizados con dosis flexibles (WXL101497, n=576), el **WELLBUTRIN XL** (150 a 300 mg/día) fue estadística y significativamente superior al placebo en cuanto al parámetro principal, cambio de la línea basal en la puntuación total de la escala de evaluación de la Depresión Montgomery-Asberg (MADRS por sus siglas en inglés) (p=0.006). También se observaron efectos estadísticamente significativos en diversos criterios secundarios de valoración, incluyendo escala de respuesta y remisión MADRS, puntuaciones de severidad y mejoría global de las Impresiones Clínicas Globales (CGI), Escala de Incapacidad de Sheehan, MEI y Q-LES-Q. En este estudio, la eficacia de **WELLBUTRIN XL** fue ampliamente similar a la observada con el agente comparativo venlafaxina. En el segundo estudio (AK130939, n=591), el **WELLBUTRIN XL** no se diferenció significativamente del placebo en cuanto al parámetro principal, cambio de la línea basal en la puntuación total de MADRS (p=0.146). Sin embargo, se observaron efectos estadísticamente significativos para la venlafaxina (p<0.001 frente al placebo).

En un estudio controlado con placebo, diseñado y realizado con dosis flexibles (AK130940, n=420) administradas a lo largo del intervalo de dosificación de 150-300 mg/día, se demostró que el **WELLBUTRIN XL** es beneficioso en los pacientes de edad avanzada. Se observaron efectos estadísticamente significativos en la escala de respuesta MADRS, puntuaciones de mejoría global de CGI, Escala de Incapacidad de Sheehan, MEI y Q-LES-Q, aunque sólo se observó una tendencia en el parámetro principal, cambio de la línea basal en la puntuación total de MADRS (p=0.085).

Se realizaron dos estudios controlados con placebo y escitalopram (AK130926, n=424 y AK130927, n=425), a lo largo del intervalo de dosificación de 300-450 mg/día de **WELLBUTRIN XL**, en adultos. Después de 8 semanas de tratamiento, los sujetos tratados con **WELLBUTRIN XL** comunicaron una disfunción orgásmica significativamente menor, en comparación con los sujetos tratados con escitalopram en cada estudio (p=0.014 y p<0.001 frente al escitalopram), aunque en ninguno de los dos estudios se observó significancia estadística alguna para el **WELLBUTRIN XL** frente al placebo, en lo referente al parámetro co-principal, cambio de la línea basal en la puntuación total de la escala Hamilton para la evaluación de la depresión (HAMD) (p=0.179 y p=0.184 frente al placebo, respectivamente). El **WELLBUTRIN XL** se diferenció del placebo en diversos criterios secundarios de valoración: cambio promedio a partir de la aleatorización en la puntuación total de la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria en los estudios individuales; tasas de remisión de HAMD-17 en el estudio 1; y promedio de cambio de aleatorización de la CGI-S y tasas de respuesta de la CGI-I en el estudio 2.

En un estudio de 8 semanas de duración, realizado en pacientes adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y niveles reducidos de placer, interés y energía (AK130931, n=274), el **WELLBUTRIN XL** mostró un nivel de mejoría estadística y significativamente mayor que el placebo, en lo referente al parámetro principal, el cambio de la línea basal en la escala autoevaluada IDS (p=0.018). También se observó significancia estadística para diversos criterios secundarios de valoración, incluyendo la escala IDS evaluada por médicos, gravedad de la enfermedad según CGI y mejoría en la puntuación CGI.

En un estudio de 12 semanas de duración, controlado con agentes activos y realizado con **WELLBUTRIN XL** (300-450 mg/día) frente a venlafaxina en pacientes adultos con TDM (WXL100368, n=348), se demostró que el **WELLBUTRIN XL** tiene un impacto mucho menos negativo en la función sexual (el parámetro principal; p=0.005) y una eficacia general similar a la de la venlafaxina. El **WELLBUTRIN XL** y la venlafaxina fueron similares, según las evaluaciones realizadas con la puntuación total de HAMD-17, el elemento de estado de ánimo deprimido, subescala de melancolía de Bech, tasas de respuesta de HAMD-17 y cambio de aleatorización en la CGI-S. Se demostró significancia estadística a favor de **WELLBUTRIN XL**, en comparación con la venlafaxina, para la proporción de tasas de remisión de HAMD y tasas de respuesta CGI-I.

## Información Preclínica

### Carcinogénesis/Mutagénesis

Los estudios de oncogenicidad, realizados en ratones y ratas, confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

### Toxicología Reproductiva

#### Fertilidad

No hubo evidencia de disminución de la fertilidad en ratas a dosis de hasta aproximadamente 7 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

#### Embarazo

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos a dosis de hasta aproximadamente 11 y 7 veces la DMRH, respectivamente, basada en una base de mg/m<sup>2</sup> (la exposición a la dosis alta en uno de los estudios con ratas, 300 mg/kg/día, fue 1.7-veces que la humana basándose en los valores ABC en estado de equilibrio). En conejos, se observó un ligero aumento en las variaciones esqueléticas (aumento de la incidencia de variación anatómica común de una costilla torácica accesoria y retraso de la osificación de falanges) a dosis aproximadamente iguales a la dosis máxima humana y mayores, y disminuyó el peso fetal a dosis tóxicas para la madre. A exposiciones hasta de aproximadamente 7 veces la DMRH sobre la base de mg/m<sup>2</sup> no se observaron efectos adversos en los productos de ratas administradas con bupropion antes del acoplamiento y durante el embarazo y la lactancia.

### Toxicología Animal y/o Farmacología

En estudios realizados en animales, se observaron cambios hepáticos, pero éstos reflejan la acción de un inductor de enzimas hepáticas. A las dosis clínicas administradas en humanos, no existen indicios de inducción enzimática alguna, lo cual sugiere que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio sólo tienen una importancia limitada en la evaluación y valoración de los riesgos asociados con el bupropion.

## Información Farmacéutica

### Lista de Excipientes

**Núcleo de la Tableta**  
Alcohol Polivinílico  
Behenato de Glicerol

**Recubrimiento de la Tableta**  
Etilcelulosa 100  
Polietilenglicol 1450  
Povidona  
Dispersión de copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L30 D-55)  
Dióxido de Silicio  
Citrato de Trietilo  
Tinta negra comestible (para impresión)

### Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

### Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

### Naturaleza y Contenido del Envase

Frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños.

### Incompatibilidades

Ninguna comunicada.

### Uso y Manejo

Ninguna.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

**Versión GDSv34-IPV18**  
**Fecha de emisión 03de noviembre de 2023**

Las marcas registradas son propiedad o están bajo licencia del grupo de compañías de GSK.