

3000-1078-18

Bogotá D.C., 13 de febrero de 2018

PARA: REGISTROS SANITARIOS DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

DE: GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ASUNTO: Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo bupropión frente al comunicado emitido por la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe con base a la información publicada por el Compendio Electrónico de Medicamentos (EMC).

RESPONSABLE: GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA

PRIORIDAD: Alta (IVC-VIG- IN001)

MEDICAMENTO Y/O PRODUCTO BIOLÓGICO RELACIONADO

- Bupropión en el tratamiento de episodios depresivos graves y como coadyuvante en el tratamiento del tabaquismo.

El Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) y no inhibe la acción de la monoaminoxidasa. Luego de la administración oral de 150 mg de bupropión se alcanzan niveles plasmáticos máximos de hidroxibupropión y treohidrobupropión (metabolitos del bupropión) después de unas 6 horas de la administración de una dosis única de bupropión. El estado de equilibrio de bupropión y sus metabolitos se alcanza en 5-8 días. Aproximadamente un 87% de la dosis de bupropión es absorbida. Bupropión tiene un volumen de distribución aproximado de 2000ml. Bupropión, hidroxibupropión y treohidrobupropión se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente) Bupropión y sus metabolitos activos se excretan en leche humana, además atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta.

Bupropión tiene eliminación por la orina en un 87% y fecal en un 10%. El aclaramiento aparente medio, tras administración por vía oral del hidrocloreuro de bupropión es aproximadamente 200L/h y la vida media es de 20 horas. Es desconocido aun el mecanismo por el cual contribuye al tratamiento del tabaquismo (1).

El bupropión como agente para el tratamiento de episodios graves de depresión y como coadyuvante en el tratamiento del tabaquismo se clasifica según el código ATC de la OMS así:

3000-1078-18

N Sistema nervioso
N06 Psicoanalepticos
N06A Antidepresivos
N06AX Otros antidepresivos
N06AX12 Bupropión (2).

A Tracto alimentario y metabolismo
A08 Preparaciones antiobesidad excepto productos dietarios
A08A Preparaciones antiobesidad excepto productos dietarios
A08AA Productos antiobesidad de acción central
A08AA62 Bupropión y naltrexona

1. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

1.1. Antecedentes:

En agosto de 2016 la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe, emitió una alerta sanitaria sobre la información para prescribir medicamentos con Bupropión. En el Reino Unido ha sido incorporada la siguiente interacción:

“La administración concomitante de digoxina con bupropión puede disminuir los niveles de digoxina. El área bajo la curva 0-24 horas se redujo y el aclaramiento renal se incrementó en voluntarios sanos. Los médicos deben ser conscientes de que los niveles de digoxina pueden aumentar al interrumpir el bupropión y el paciente debe ser monitoreado para evaluar una posible toxicidad de la digoxina” (2).

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:

Se procedió a realizar una búsqueda sistemática en las agencias regulatorias, con el objetivo de conocer información de seguridad relacionada con el principio activo bupropión; se listan a continuación los enlaces de interés, con la descripción del comunicado emitido por cada agencia (ver cuadro 1).

3000-1078-18

Cuadro 1. Fuentes de información y enlaces consultados de otras agencias regulatorias internacionales. Programa de Farmacovigilancia Invima. Corte septiembre de 2016.

No.	Agencia	País	Página	Alerta
1	FDA	Estados Unidos	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020711s045s046s047lbl.pdf	En la ficha técnica del medicamento esta descrita la interacción del bupropión con digoxina
2	EMA	Europa	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003687/human_med_001845.jsp&mid=WC0b01ac058001d124	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
3	AEMPS	España	https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68616/FT_68616.pdf	En la ficha técnica del medicamento esta descrita la interacción del bupropión con digoxina.
4	ANMAT	Argentina	http://www.anmat.gov.ar/alertas_medicamentos.asp	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
5	ANSM	Francia	http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/ZYBAN-bupropion-point-sur-les-données-de-pharmacovigilance	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
6	MHRA	Reino Unido	http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1510289736495.pdf	En la ficha técnica del medicamento esta descrita la interacción del bupropión con digoxina.
7	Health Canada	Canadá	https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040358.PDF	En la ficha técnica del medicamento esta descrita la interacción del bupropión con digoxina.
8	TGA	Australia	https://search.tga.gov.au/search.html?collection=tga-websites-web&query=bupropion&op=Search&f.Filter+by%3A%7Ccategory=alert%2Fadvisory&f.Site+section%7Caudience=safety+information	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.

3000-1078-18

9	COFEPRIS	México	http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Alertas%20Sanitarias/Medicamentos.aspx	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
10	ANVISA	Brasil	http://portal.anvisa.gov.br/alertas	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
11	DIGEMID	Perú	http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=371	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
12	REDCIMLAC	Organización Panamericana de la Salud	http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1612:bupropion-interaccion-con-digoxina&catid=4:noticias-de-interes&Itemid=31	En agosto de 2016 se publicó información de seguridad sobre la administración de bupropion concomitante con digoxina.
13	Instituto De Salud Pública De Chile	Chile	http://www.ispch.cl/search/node/bupropi%C3%B3n	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.
14	CECMED	Cuba	http://www.cecmecmed.cu/	No hay información de seguridad sobre la administración concomitante de bupropión y digoxina.

3. PRINCIPIOS ACTIVOS APROBADOS EN COLOMBIA:

El principio activo bupropión cuenta con los siguientes registros sanitarios Invima vigentes (Cuadro 2):

Cuadro 2. Relación de registros sanitarios vigentes de medicamentos que contienen bupropión.

PRODUCTO	TITULAR	REGISTRO SANITARIO
BUDEP XR® TABLETAS	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	INVIMA 2013M-0014350
BUPRION ® 150 MG	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S	INVIMA 2014M-0015152
ODRANAL 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA	MONTE VERDE S.A.	INVIMA 2016M-14148-R2
WELLBUTRIN ® XL 150 MG	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.	INVIMA 2007M-0006820
WELLBUTRIN ® XL 300 MG	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.	INVIMA 2007M-0006819

Fuente: Registros Sanitarios – Invima febrero 2018.

3000-1078-18

4. PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS:

Indicaciones, contraindicaciones y advertencias Invima:

Cuadro 3. Según las indicaciones para el uso de bupropión aprobadas en Colombia se describen los principios activos, contraindicaciones y advertencias Invima. febrero 2018.

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	ADVERTENCIAS
Tratamiento de episodios depresivos graves, después de haber tenido una respuesta satisfactoria. La terapia con bupropión resulta eficaz para prevenir una recidiva	Hipersensibilidad al compuesto activo. Pacientes con trastornos convulsivos. En pacientes sometidos una suspensión abrupta de alcohol o sedantes. Pacientes con bulimia o anorexia nerviosa por aumento en la incidencia de convulsiones. No se debe usar concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos). Deben transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con imaos irreversibles y la iniciación del tratamiento con bupropión tabletas.	No exceder la dosis recomendada por el riesgo de sufrir convulsiones. Se debe tener precaución en pacientes con bajo umbral para las convulsiones con antecedentes como: trauma craneoencefálico, tumor en el sistema nervioso central, convulsiones, administración concomitante de otros medicamentos que disminuyen el umbral de convulsiones, uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes y el uso de estimulantes o productos anoréxicos. Se debe suspender el medicamento si se presenta alguna convulsión durante el mismo. Se debe usar con precaución en insuficiencia hepática y renal por riesgo de mayor acumulación del medicamento en estos pacientes. Los pacientes con depresión pueden presentar aumento de los síntomas o ideación suicida durante las primeras semanas de tratamiento por lo que requieren vigilancia estrecha. El uso concomitante de bupropion con algún sistema transdérmico de nicotina podría ocasionar elevaciones de la presión arterial.

Fuente: Registros Sanitarios – Invima febrero de 2018.

Cuadro 4. Relación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias de los medicamentos que contienen bupropión de otras agencias reguladoras.

Agencia reguladora	Presentaciones Aprobadas	Indicaciones	Contraindicaciones	Advertencias
FDA	Bupropión (Zyban)	Tratamiento del tabaquismo. Tratamiento del estado depresivo mayor. Trastorno afectivo bipolar.	Hipersensibilidad al principio activo. Pacientes con síndrome convulsivo, pacientes que estén usando otras presentaciones de bupropión. Pacientes con bulimia o anorexia nerviosa, porque aumenta el riesgo de convulsiones.	Se pueden presentar eventos neuropsiquiátricos serios en pacientes que usan bupropión como terapia para el tabaquismo, por lo que este tipo de pacientes requieren vigilancia intensa. Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores que deben suspender bupropion y consultar de inmediato con su médico si se presentan síntomas como: agitación, depresión, hostilidad, cambios

3000-1078-18

				en el comportamiento, ideación o comportamiento suicida.
EMA	Bupropión/ Naltrexona (Mysimba)	Coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Tratamiento del tabaquismo.	Hipersensibilidad al principio activo. Pacientes con síndrome convulsivo, pacientes que estén usando otras presentaciones de bupropión. Pacientes con bulimia o anorexia nerviosa, porque aumenta el riesgo de convulsiones.	Se pueden presentar eventos neuropsiquiátricos serios en pacientes que usan bupropión como terapia para el tabaquismo, por lo que este tipo de pacientes requieren vigilancia intensa. Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores que deben suspender bupropion y consultar de inmediato con su médico si se presentan síntomas como: agitación, depresión, hostilidad, cambios en el comportamiento, ideación o comportamiento suicida.
AEMPS	Bupropión tableta 150mg de liberación modificada	Tratamiento del tabaquismo.	Hipersensibilidad a bupropión o a cualquiera de los excipientes. Trastorno convulsivo actual o cualquier antecedente de convulsiones. Tumor en el sistema nervioso central. Proceso de deshabitación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas. Diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa. Cirrosis hepática. Uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAO irreversibles y el inicio del tratamiento con ZYNTABAC. En cuanto a IMAO reversibles, el periodo depende de la semivida de eliminación plasmática del producto específico.	No deberá excederse la dosis recomendada de ZYNTABAC, ya que la administración de bupropión está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis, sobre todo en pacientes con mayor riesgo de convulsiones como: pacientes diabéticos, antecedente de trauma craneoencefálico, antecedente de alcoholismo y de uso de medicamentos que pueden reducir el umbral para presentar convulsiones.

3000-1078-18

			Antecedentes de trastorno bipolar	
--	--	--	-----------------------------------	--

Fuente:

- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103976s5102lbl.pdf
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bupropion_hydrochloride_36/WC500011827.pdf
- https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/bupropion_FT.pdf

5. CASOS DE FARMACOVIGILANCIA REPORTADOS EN COLOMBIA:

Para el caso de Colombia, en el periodo comprendido entre 2002 y 2018 se registraron 29 reportes, en los cuales se identificaron 29 reacciones adversas. Estos eventos adversos se clasifican de la siguiente manera:

- **Seriedad:** 2 fueron clasificadas como serias (6,89%) y 27 reacciones adversas fueron no serias (93,11%) para un total de 29 reacciones analizadas.
- **Causalidad:** Según los criterios de causalidad de la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas asociadas al consumo de bupropión se clasificaron de la siguiente manera: (Cuadro 5)

Cuadro 5. Clasificación según la causalidad de las reacciones adversas asociadas al uso de Bupropión. Invima. Año 2002 – 2018

CAUSALIDAD	No. REACCIONES ADVERSAS	%
Probable	18	62,068%
Posible	9	31,034%
Condicional/No Clasificada	2	6,89%
Total general	29	100%

Fuente: Sivicos 2002-2018

- **Sistema Alterado:** Las reacciones adversas reportadas se distribuyen según el sistema afectado (Cuadro 6) teniendo el mayor porcentaje de presentación las alteraciones psiquiátricas con un 45 %.

Cuadro 6. Número de reacciones adversas reportadas del Bupropión según el sistema afectado. Invima. Año 2002 – 2018

SISTEMA ALTERADO	No. REACCIONES ADVERSAS	%
Alteraciones psiquiátricas	13	45%
Alteraciones de la piel y anexos	5	17%
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico,	2	7%

3000-1078-18

SISTEMA ALTERADO	No. REACCIONES ADVERSAS	%
Alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas	2	7%
Alteraciones del sistema gastrointestinal	2	7%
Alteraciones de la visión	2	7%
Alteraciones reproductivas de la mujer	1	3%
Alteraciones metabólicas y nutricionales	1	3%
Alteraciones reproductivas del hombre	1	3%
Total general	29	100%

Fuente: Sivicos 2002-2018

6. INFORMACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS Y REPORTES EN COLOMBIA:

En cuanto a ensayos clínicos de la molécula en el país, no existen en el momento ensayos clínicos activos (3).

7. EVIDENCIA QUE RESPALDA LA ALERTA:

En una publicación hecha en marzo de 2014 por la revista online *Biopharmaceutics & Drug Disposition* con base a la información obtenida por investigadores de la facultad de farmacia de las universidades de Washington y la universidad farmacéutica de China, se informó de una interacción inusual pero clínicamente significativa entre el bupropión y la digoxina, donde el bupropión aumento el aclaramiento renal de la digoxina al parecer mediante la inhibición renal de una enzima que permite la reabsorción de digoxina a este nivel. Esta información está en concordancia con un estudio realizado en voluntarios sanos donde se evidenció el aumento del aclaramiento renal de digoxina al administrar bupropión y el aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina al suspender el antidepresivo (4).

Se evidencia que las Agencias Regulatorias de Estados Unidos (FDA) del Reino Unido (MHRA) de España (AEMPS) y de Canada (Health Canadá), contemplan dentro de la ficha técnica para bupropion la información relacionada en este informe.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Por lo anterior, se solicita llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que contengan el principio activo bupropión con el fin de ajustar su información farmacológica en Advertencias, así:

- La administración concomitante de digoxina y bupropión puede disminuir los niveles de digoxina.
- Los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropión, por lo tanto estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible intoxicación digitálica.

3000-1078-18

Referencias Bibliográficas consultadas:

1. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/bupropion_FT.pdf
2. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68616/FT_68616.pdf
3. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A08AA62
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=246&map.y=320&term=bupropión>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24436229>
6. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1510289736495.pdf>
7. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040358.PDF
8. http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1612:bupropion-interaccion-con-digoxina&catid=4:noticias-de-interes&Itemid=31

Cordialmente,

ROSANA ANGÉLICA RAMÍREZ P

Coordinadora Grupo de Farmacovigilancia
Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

VB° FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos

Proyectó: L. Piñeros B. MD. _____

Revisó: L.M López. MD Esp. _____

Revisó y aprobó: A. M: Monsalve MD Esp. _____

Archivo: Información de Seguridad 2018