

Vol VIII (nº 4) -AGOSTO DE 2000-

ANMAT INFORMA

Detección de fallas de calidad en los productos comercializados

Artículo original

* Normas éticas para la realización de ensayos clínicos

* Definiciones útiles incorporadas en el glosario de la Disposición ANMAT Nº 5330/97

Ficha farmacológica

Bupropión



ANMAT RESPONDE

MINISTRO DE SALUD
Dr. HÉCTOR LOMBARDO

SECRETARIO DE POLÍTICAS Y
REGULACIÓN SANITARIA
DR. HÉCTOR MOGUILVSKY

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Sub Directora Nacional de la ANMAT
Prof. Tit. Dra. Estela R. Giménez

Consejo Asesor Permanente
Dr. Alberto Álvarez
Prof. Tit. Dr. Rodolfo Rothlin
Prof. Tit. Luis María Ziehr
Lic. Carlos Napolitani

**Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social**
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Supervisión
Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

Diagramación y textos
Lic. Martín de Biase
Santiago Manuel Terrizzano
Juan José Fontana
Iván Marcos

Queda hecho el depósito que marca la ley
11.723

Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

CONSULTAS ACERCA
DE LA LEGALIDAD DE
MEDICAMENTOS



RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP FED

CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:

Vigilancia Alimentaria:

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

CONSULTA SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALI-
DAD Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:

Farmacovigilancia

Tel. idem internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Dirección de Fiscalización Sanitaria

Tel. 4379-9000

0800-3331234



4342-4578



E MAIL

responde@anmat.gov.ar

SERVICIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE MEDICAMENTOS - DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA

DETECCION DE FALLAS DE CALIDAD EN LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS

AUTORA: Farm. María Beatriz Cardoso

**CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS A
TRAVES DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
ENERO 1998 A MAYO 2000**

La calidad de las especialidades medicinales durante su etapa de comercialización siempre ha sido un motivo de inquietud para los gobiernos. Por ese motivo, la ANMAT ha diseñado en nuestro país las siguientes estrategias para llevar a cabo las tareas de regulación y control:

- * Inspecciones periódicas a los laboratorios productores.
- * Programa de Pesquisa de Medicamentos ilegítimos.
- * Detección de fallas de calidad de los productos, a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

En la Resolución Ministerial N° 706/93, mediante la cual se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG), se señala que la «farmacovigilancia es una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad». Para cumplir con esta premisa, el Departamento de Farmacovigilancia, por intermedio de su Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos, recibe reportes de productos con fallas. Con respecto a éstas, se debe señalar:

*ORIGEN DE LA NOTIFICACION: provienen de los efectores periféricos del SNFVG: hospitales, farmacias comunitarias, clínicas, sanatorios, y particulares.

*FRECUENCIA DE LA NOTIFICACION: es espontánea e inmediata, y se registra cuando el notificador observa una alteración en el medicamento o cuando tiene una duda sobre su efecto, debido a que no aparece a respuesta terapéutica esperada.

*REGISTRO DE LAS NOTIFICACIONES EN LA BASE DE DATOS DEL SNFVG: permite observar si existen antecedentes sobre el producto o droga en cuestión con respecto al problema percibido o a otro, y generar acciones de control determinadas. Por ejemplo, la llegada de varias notificaciones sobre la calidad de especialidades con

ocitocina inyectable originó un estudio de todos los productos del mercado, que culminó con la implementación de acciones regulatorias específicas.

*TRATAMIENTO DE LA MUESTRA: se realizan los análisis orientados a verificar el defecto existente. Por ejemplo, si luego de la administración de una solución de gran volumen (como Dextrosa 5%) se producen en el paciente fiebre y escalofríos, se investigará fundamentalmente los pirogénos y la contaminación microbiana.

*ACCIONES GENERADAS: si en los análisis correspondientes, que se llevan a cabo en los laboratorios del INAME, se detecta que el medicamento no cumple con sus especificaciones, la Dirección de la ANMAT puede disponer el retiro del lote cuestionado ("recall").

*GENERACION DE INFORMES AL NOTIFICADOR: el Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos realiza un informe sobre la investigación efectuada, y éste se envía al notificador en forma escrita.

*IDENTIFICACION DEL NIVEL DONDE SE PRODUJO LA FALLA DE CALIDAD: al encontrarse una falla en la unidad notificada, el INAME realiza un control sobre la muestra que conserva el laboratorio elaborador (muestra de museo). Si esta contramuestra no cumple con las especificaciones del producto, resulta evidente que el error se produjo en la etapa de fabricación. Pero, si cumple, se deduce que la alteración se generó en otro nivel (por ejemplo durante la distribución o durante el almacenamiento en la droguería, la farmacia o el domicilio del particular). De ese modo, se delimitan las responsabilidades.

*OTRAS ACCIONES DERIVADAS: cuando la alteración se originó por una inadecuada conservación o manipulación del producto, como en el caso de incorrecto almacenamiento de un inyectable, se suministra la debida información a fin de evitar que se incurra en un nuevo error. Se ejerce así una tarea docente.

El total de notificaciones registradas fueron: (GRAF.I)

| AÑO | N° NOTIF. CON MUESTRA | N° NOTIF. SIN MUESTRA | TOTAL |
|--------|-----------------------|-----------------------|-------|
| 1998 | 84 | 51 | 135 |
| 1999 | 54 | 31 | 85 |
| 2000** | 56 | 8 | 64 |

** registradas hasta mayo (inclusive) de 2000.

Las notificaciones clasificadas según el tipo de falta de calidad # fueron (FIG. 1):

| TIPO DE NOTIFICACION | AÑO | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|------------|
| | 1998 % | 1999 % | 2000* % |
| FALTA DE EFICACIA* | 72 | 69 | 62 |
| CARACT. FARMACOTÉCNICAS** | 19 | 19 | 20 |
| CONTAMINACIÓN Y PIRETOG.*** | 4 | - | 10 |
| PRINCIPIO ACTIVO**** | 2 | 3 | - |
| OTROS | 3 | 8 | 8 |

#clasificadas así por el autor para permitir su resumen en tablas y gráficos

*ausencia del efecto farmacológico/terapéutico esperado, por error en la elaboración del producto.

**problemas en la disolución; resuspendibilidad; diferencias de color; aspecto; presencia de precipitados; etc..

***contaminación microbiana; fúngica; presencia de piretógenos.

****mayor contenido de principio activo que el autorizado.

En cuanto a las formas farmacéuticas involucradas en las sospechas de falta de calidad fueron (FIG. 2):

| TIPO DE FORMA FARMACEUTICA | 1998 % | 1999 % | 2000* % |
|----------------------------|-----------|-----------|------------|
| INYECTABLES | 71 | 63 | 72 |
| ORALES SÓLIDAS | 20 | 34 | 22 |
| ORALES LÍQUIDAS | 7 | 2 | 3 |
| TÓPICAS | - | - | 2 |
| OTRAS | 2 | 1 | 1 |

Orales sólidas: comprimidas, grageas, granulados.

Orales líquidas: jarabes, suspensiones, soluciones.

Como resultado de las actuaciones iniciadas pro el Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos, a partir de las notificaciones de medicamentos con defectos, se realizaron:

ACCIONES DE CONTROL ORIGINADAS A PARTIR DEL SNFVG

| AÑO | N° NOTIFICACIONES Con muestra | N° DISPOSICIONES DE RECALL GENERADAS | OTRAS ACCIONES DE CONTROL |
|--------|----------------------------------|---|------------------------------|
| 1998 | 84 | 4 | 5 |
| 1999 | 54 | 2 | 5 |
| 2000** | 56 | 4 | - |

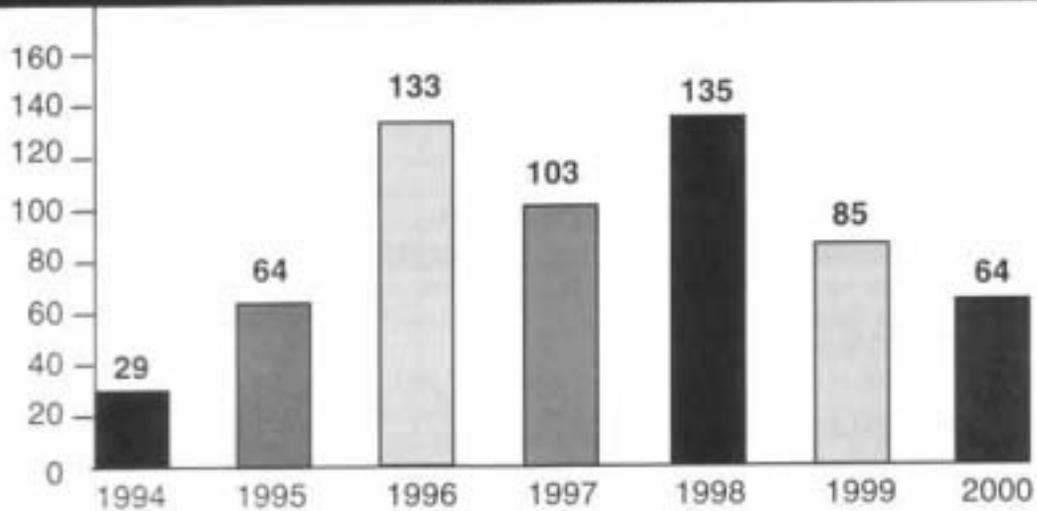
PRODUCTOS QUE NO CUMPLIERON

Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos. Dto. de Farmacovigilancia. ANMAT.
Enero 1998 - Mayo 2000

| DROGA | PROBLEMA NOTIFICADO | RESULTADO ANÁLISIS |
|---|--|---|
| GLUCONATO DE CALCIO Amp. | PRECIPITADO BLANCO | NC aspecto. Presencia precipitado tipo qco. |
| BISMUTO HIDRÓXIDO suspensión | ASPECTO NO HABITUALNO RESUSPENDE BIEN | NC resuspendibilidad Disposición nº 3297/98 |
| AMIODARONA Ampollas | TURBIEDAD | NC partíc. no disuelven Disposición nº 3759/98 |
| POLIVITAMÍNICO Grageas | SUP. CUARTEADA NO HOMOGÉNEA | NC aspecto |
| CLORHEXIDINA Solución | CAMBIO DE pH. SE DIVIDE EN DOS FASES | NC aspecto y pH |
| CIPROFLOXACINA Frasco ampolla | PROBLEMA CON TAPÓN | NC control de funcionalidad |
| VIT. B1, B6, B12/ Otras vit. Grageas | RÓTULO DEFICIENTE | NC en rótulo la cant. de cianocobalamina en mg., no µg. |
| HALOPERIDOL Ampollas | RÓTULO INCOMPLETO | NC falta lote y vto. |
| RANITIDINA Comp. 150 mg | SUP. CUARTEADA | ILEGÍTIMO Disp. nº 1904/99 |
| SUL. FE/VIT. C ACIDO FÓLICO Comp. recub. | SUP. CUARTEADA | NC características generales (lab. previamente clausurado). Disp. nº 2435/99 |
| CEFUROXIMA Fco. amp. | ENVASE CON MENOR VOLUMEN | NC cantidad del principio activo. Disp. nº 3788/00 |

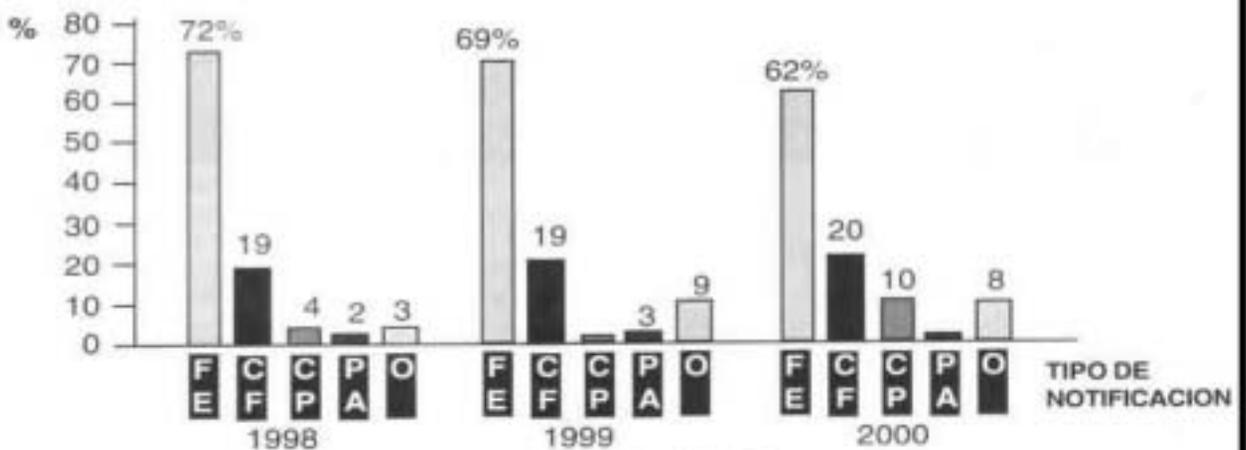
| DROGA | PROBLEMA NOTIFICADO | RESULTADO ANÁLISIS |
|--|--|---|
| DOCETAXEL Fco. amp. | ASPECTO ANORMAL FALTA DE EFICACIA | NC lim. aceptabilidad p.a. Disposición nº 3984/99 |
| GLUCONATO DE CALCIO Amp. | PRECIPITADO BLANCO | NC rótulo (sin nº lote/vto.) sin habilitación nacional |
| TIOPENTAL Fco. Amp. (lab. sin habilitación nacional) | PRECIPITADO BLANCO | NC aspecto del reconstituido (líq. turbio amarillento con alto nº de partículas blancas en suspensión) |
| ESPIRONOLACTONA- Comp. | FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA | NC disolución |
| VIT./MIN/AA Comp. | DIFERENCIA DE ASPECTO Y COLOR DE DOS LOTES | NC caracteres grales. No hace controles adecuados. Disp. nº 1061/00 |
| AMINOFILINA Amp. | CONTIENE OBJETO EXTRAÑO METÁLICO | NC contiene objeto extraño metálico. Disp. Nº 282/00 |
| ATENOLOL Comp. | FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA | NC con la composición declarada presenta componente no declarado (que no pudo ser identificado).Disp. nº 1666/00 |
| INSULINA NPH PORCINA 40 UI Fco. amp. | CETOACIDOSIS DIABÉTICA | NC contenía insulina ct. bovina 80 UI ILEGÍTIMO Disposición nº 4019/00 |
| RANITIDINAcomp. 150 mg. | GRAVE CON DESHIDRATACIÓN SEVERA FALTA DE EFICACIA | NC cantidad del principio activo. Disp. nº 3788/00 |

NOTIFICACIONES DE FALLA DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS 1994 - MAYO 2000



SERVICIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE MEDICAMENTOS

TIPO DE NOTIFICACION POR AÑO ENERO 1998 - MAYO 2000



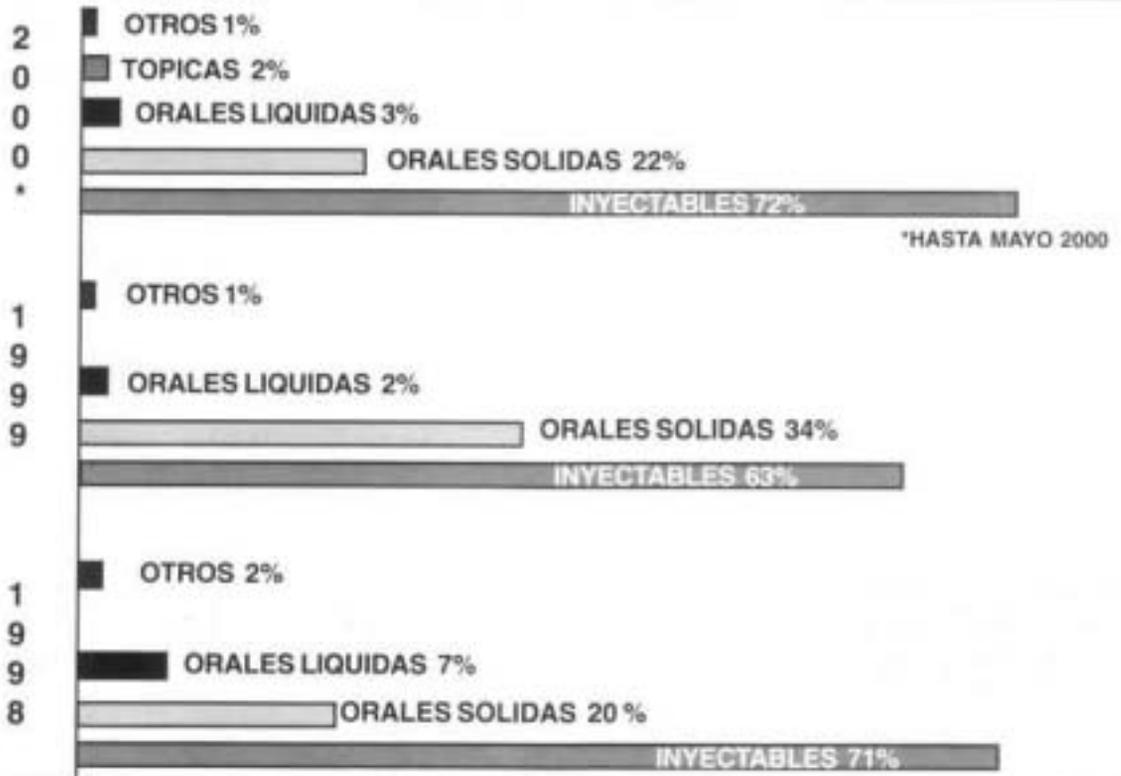
REFERENCIAS

F FALTA DE EFICACIA
C CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS

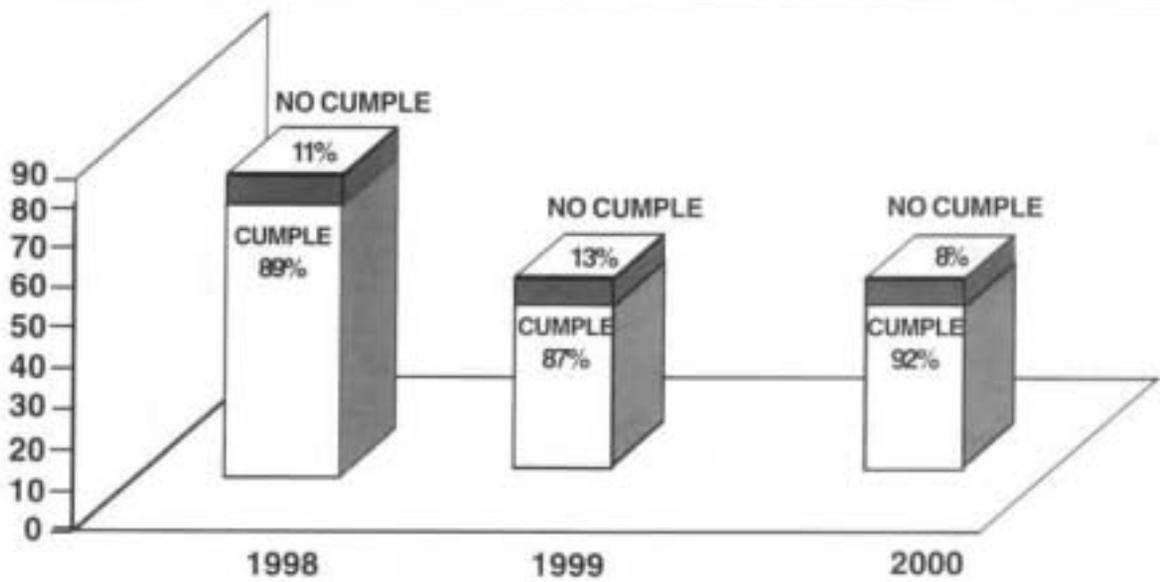
C CONTAMINACIÓN Y PIROGENOS
P MAYOR CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO

O OTROS

TIPOS DE NOTIFICACIONES FARMACEUTICAS CON NOTIFICACIONES DE FALLAS DE CALIDAD SEGUN AÑO



PORCENTAJE DE NOTIFICACIONES QUE NO CUMPLEN POR AÑO ENERO 1998 - MAYO 2000 (NOTIFICACIONES CON MUESTRAS)



NORMAS ÉTICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Por **Enriqueta María Pearson**
Abogada, asesora legal de la ANMAT

No se nos puede escapar que los adelantos técnicos y científicos han contribuido a un conocimiento más profundo de las enfermedades y de los modos de tratarlas. Este avance no ha sido posible con la sola observación, sino con la realización de ensayos clínicos, los cuales se diseñan para responder preguntas científicas y para encontrar nuevos y mejores caminos para ayudar a los pacientes con diferentes enfermedades. Pese a su reconocida utilidad, muchas personas temen participar en los estudios clínicos por temor a ser utilizados como "conejiillos de indias". Ese temor puede basarse en parte en los recuerdos de algunos mal llamados "experimentos" realizados en seres humanos durante la Segunda Guerra Mundial.

Sin embargo, las circunstancias son hoy radicalmente distintas, y la comunidad internacional se ha preocupado por elaborar principios éticos y científicos destinados a salvaguardar la integridad física y psíquica de las personas involucradas. Ellos han sido incorporados por la ANMAT en las normas específicas que se han dictado para regular los ensayos.

El primer esfuerzo internacional por proteger a las personas que participan en un ensayo clínico se plasmó en 1964, durante la 18a reunión de la Asociación Médica Mundial, mediante la Declaración de Helsinki (revisada en 1975, 1983, 1989 y 1996). Allí se establecieron las recomendaciones básicas que deben guiar toda investigación que involucre a seres humanos. En especial, se resaltó la necesidad de que todo estudio clínico sea formulado en un protocolo y revisado por una comisión independiente, y que cada participante sea adecuadamente informado por el médico acerca de los propósitos, métodos, posibles beneficios, y peligros y molestias potenciales. Asimismo, debe informarse al paciente que tiene libertad de abstenerse de participar, y que es libre de retirar su consentimiento, el cual necesariamente debe ser expresado por escrito.

Teniendo en cuenta esas recomendaciones y otras guías internacionales, la ANMAT sancionó la Disposición n° 5330/97, la cual establece el "Régimen de Buenas Prácticas en Estudios de Investigación en Farmacología Clínica". Dicha norma prevé tanto los requisitos científicos que deben reunir los estudios, como también los requerimientos éticos y legales. Ante todo, se resalta la prevalencia del bienestar individual de la persona que participa en el estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Así, todo ensayo clínico debe contar, antes de su autorización por parte de la ANMAT, con la aprobación de

un comité de ética independiente del patrocinador del estudio y del investigador. Una de las funciones de dicho cuerpo es verificar que se garantice la seguridad, la integridad y los derechos de los participantes. Para permitir esos objetivos, deben estar constituidos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo a profesionales de distintas disciplinas y también a quienes tengan una probada trayectoria en actividades relacionadas con la ética y con la defensa de los derechos humanos.

Por otra parte, la disposición establece la presentación de un modelo de consentimiento informado para la persona que participe en el estudio clínico. Este documento, que representa la base fundamental para la conducción del ensayo, debe estar redactado en un lenguaje adecuado a las circunstancias personales, culturales y sociales del participante, tratando de evitar el vocabulario técnico. La absoluta transparencia de este proceso garantiza la protección y respeto de los derechos de los voluntarios sanos o enfermos.

El consentimiento informado posee generalmente dos cuerpos:

- 1- La información escrita que el profesional le brinda al paciente o voluntario sano, tendiente a que cuente con suficientes elementos de juicio para tomar una decisión inteligente en cuestiones que involucran la realización de procedimientos médicos en su propio cuerpo.
- 2- La instrumentación del consentimiento informado propiamente dicho suele realizarse en un formulario, en el cual el paciente declara:
 - a- Haber recibido explicaciones sobre la naturaleza de la investigación, sus efectos previsibles, los riesgos relevantes y los riesgos especiales o menos frecuentes;
 - b- que se le informaron métodos alternativos de tratamiento o investigación;
 - c- que pudo hacer las preguntas que estimó necesarias;
 - d- asimismo, es necesario dejar constancia de que el paciente está satisfecho con las explicaciones dadas y que las ha comprendido. El escrito debe ser firmado por el voluntario, un testigo y el profesional que tomó el consentimiento, poniendo cada uno de ellos, de su puño y letra, la fecha, firma y aclaración, y un número de documento identificatorio.

Requisitos mínimos del consentimiento

Entonces, en el consentimiento informado debe figurar,

como mínimo:

- El carácter confidencial de la información relativa al estudio, y los datos personales del paciente.
- Los objetivos, métodos y ventajas potenciales previstas en el estudio.
- Las alternativas terapéuticas.
- Los posibles riesgos inherentes al ensayo, y las incomodidades que pudiere acarrear al paciente.
- La libertad que tiene el participante de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin explicar las causas ni que ello derive en un perjuicio para él.
- Que el patrocinante y/o investigador proveerán en forma gratuita la medicación en estudio.
- Que, si el paciente/voluntario sano no puede prestar por sí mismo el consentimiento, éste deberá recabarse de su representante legal.
- Que el patrocinante afrontará los costos provenientes de la investigación clínica, tanto los gastos de los procedimientos utilizados para el estudio como los daños

ocasionados al paciente como consecuencia de su participación.

- Que la firma del consentimiento informado no implica la renuncia del paciente a ninguno de los derechos previstos en la normativa legal vigente.
- Deberá ser firmado por el paciente, en presencia de por lo menos un testigo, quien asistirá al proceso del consentimiento informado, firmando y fechando dicho documento.

En definitiva, se puede apreciar que las exigencias de la Disposición ANMAT n° 5330/97, como así también la actuación de los comités de ética y las recomendaciones contenidas en las normas internacionales, han incidido positivamente en la formulación de los consentimientos informados. Ello deja entrever que los derechos del paciente y los aspectos éticos del protocolo ocupan un lugar fundamental a la hora de conducir una investigación en seres humanos.

Definiciones útiles incorporadas en el glosario de la Disposición ANMAT n° 5330/97

Patrocinante: persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de un estudio clínico. Cuando un investigador independiente inicia y toma toda la responsabilidad de un estudio clínico, entonces el investigador asume el papel del patrocinante.

Investigador: persona responsable del estudio clínico y de los derechos, salud y bienestar de las personas incorporadas al estudio clínico. El Investigador Principal debe tener cualificación y competencia, de acuerdo con las leyes locales y regulaciones, evidenciadas por la información contenida en el *curriculum vitae* actualizado y otras acreditaciones.

Estudio clínico: es un estudio sistemático, siguiendo en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales, con el objeto de descubrir o verificar los efectos y/o identificar reacciones adversas del producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos, con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

Persona en estudio clínico: es una persona que participa voluntariamente en un estudio clínico y puede ser: 1- una persona sana, incorporada en un estudio; 2- una persona con una condición no relacionada con el empleo del producto en investigación; 3- una persona (usualmente un paciente) cuya condición es relevante para el empleo del producto en investigación. Estas personas participan del estudio clínico ya sea como receptores del producto en investigación o como controles.

Testigo: un testigo independiente es una persona imparcial que no está influenciada por ninguna de las personas involucradas en el estudio clínico, que asiste al proceso del consentimiento informado firmando y fechando dicho documento.

Protocolo: documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo, y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio clínico.

BUPROPION**Categoría**

Antidepresivo.

Auxiliar en la terapia para dejar de fumar.

Indicaciones Aceptadas

Depresión Mayor. Bupropión está indicado para el tratamiento de la depresión mayor. El tratamiento de los episodios agudos requiere de 6 a 12 meses de terapia antidepressiva. Pacientes con recurrencias o con depresión crónica pueden requerir más tiempo de tratamiento.

Dependencia de la nicotina. Las formulaciones de liberación prolongada están indicadas como auxiliares en la terapia para dejar de fumar. El programa para dejar de fumar debe incluir cambios de comportamiento y otros servicios de soporte.

Farmacología/ Farmacocinética

Características fisicoquímicas.

-Grupo químico: aminocetona. Bupropión está relacionado estructuralmente con las feniletilaminas, se asemeja al dietilpropión.

-Peso molecular (como clorhidrato): 276.21.

-Solubilidad: altamente soluble en agua.

Mecanismo de acción

Antidepresivo: aunque el mecanismo exacto de su efecto como antidepresivo no está claro, se piensa que está mediado por efectos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. Bupropión es un inhibidor débil de la captación neuronal de noradrenalina y dopamina. El hidroxibupropión, un metabolito activo de este fármaco, tiene una débil actividad de bloqueo de la recaptación de la norepinefrina, pero alcanza concentraciones suficientemente altas para producir dicho bloqueo y tener efectos clínicos antidepresivos.

Estudios en animales sugieren que la actividad antidepressiva del bupropión podría estar mediada a través de vías noradrenérgicas en el locus ceruleus. Bupropión e Hidroxibupropión reducen las descargas de neuronas noradrenérgicas en dicho locus de forma dosis-dependiente; esta acción es similar a la de los antidepresivos tricíclicos.

El bupropión muestra una pequeña afinidad por el sistema de transporte serotoninérgico, y no inhibe a la

monoaminooxidasa.

Terapia para dejar de fumar: aunque el mecanismo exacto no está claro, se piensa que está mediado por los efectos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos del Bupropión. Este fármaco incrementa las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens (una parte del sistema mesolímbico dopaminérgico), al igual que todas las sustancias adictivas conocidas, incluyendo la nicotina.

Al dejar de fumar se produce una caída en las concentraciones de nicotina, y al mismo tiempo se incrementan las descargas de neuronas noradrenérgicas en el locus cereleus. Este mecanismo podría explicar los síntomas de la abstinencia.

Bupropión y su metabolito activo actúan reduciendo las descargas de las neuronas noradrenérgicas en el locus cereleus, de manera dosis dependiente.

Farmacocinética

Absorción: aproximadamente el 80% es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal, aunque un gran metabolismo presistémico limita su biodisponibilidad.

Distribución: cruza la barrera hematoencefálica, y la placenta. Bupropión e hidroxibupropión se distribuyen en la leche materna.

Unión a proteínas plasmáticas humanas: Bupropión - alta (84%)

Hidroxibupropión - alta (77%)

Biotransformación: este fármaco es extensamente metabolizado, incluyendo un importante metabolismo presistémico. Tres metabolitos muestran actividad: hidroxibupropión (de potencia comparable al bupropión formado por la acción del citocromo P450), treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Estos dos últimos tienen menor potencia y se obtienen por reacciones de hidroxilación y/o reducción,.

Vida media:

-Distribución: 3 a 4 hs.

-Eliminación: 14 hs. (monodosis), sigue un patrón de eliminación de primer orden.

-Clearance: aprox. 2 lts. por hora por kg. de peso.

-Steady-state: Bupropión 21+/- 9 hs.

Hidroxibupropión aprox. 20 hs.

Comienzo de acción: el efecto antidepresivo comienza luego de 1 a 3 semanas de tratamiento.

Tiempo al pico de concentración: Bupropión aprox. 1.5 hs.

Hidroxibupropión aprox. 3 hs.

Bupropión aprox. 3 hs. (formulación de liberación prolongada).

Hidroxibupropión aprox. 6 hs. (formulación de liberación prolongada).

Tiempo para el steady-state: Bupropión dentro de los 5 días.

Hidroxibupropión dentro de los 8 días.

Eliminación: menos del 1% es excretado sin cambios por orina. El porcentaje restante se elimina como metabolitos, el 60% dentro de las 24 hs. y el 80% dentro de las 96 hs..

Menos del 10% es eliminado como metabolitos por heces.

Precauciones

Embarazo y reproducción: Categoría B (s/ FDA). Los estudios de reproducción en animales no pudieron demostrar riesgos para el feto, y no se cuenta con estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Lactancia: bupropión se acumula en la leche materna y tiene el potencial para producir efectos adversos serios en el niño (por ejemplo afectar el crecimiento).

Niños: estudios que incluyeron un pequeño número de pacientes de 6 a 16 años no demostraron problemas pediátricos específicos. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para establecer seguridad y eficacia en personas de hasta 18 años de edad.

Ancianos: estudios que incluyeron un pequeño número de pacientes de 60 años de edad y mayores no demostraron problemas específicos. Sin embargo, los ancianos son, en general, más sensibles a los efectos anticolinérgicos, sedantes y efectos cardiovasculares. Por otra parte, con la edad, los pacientes son más proclives a padecer trastornos renales y hepáticos, por lo cual la dosis debe ser rigurosamente ajustada.

Interacciones Medicamentosas

Las siguientes interacciones y/o problemas relacio-

nados se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas:

Alcohol

El uso concurrente o el cese del uso crónico de alcohol durante la terapia, puede disminuir el umbral del ataque y aumentar su riesgo.

Inhibidores de enzimas hepáticas

Las siguientes drogas pueden inhibir a las enzimas microsomales hepáticas, con lo cual disminuye el metabolismo del Bupropión y aumentan las concentraciones séricas del mismo:

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

El uso concomitante de IMAO y Bupropión está totalmente contraindicado, ya que incrementa el riesgo de toxicidad aguda de Bupropión.

De ser necesario un cambio en la terapia, deben transcurrir 14 días entre el cese de la administración de un fármaco y el comienzo de la administración del otro.

Ritonavir

Aunque no hay experiencia con esta combinación, es sabido que ritonavir posee alta afinidad por el citocromo P450, con lo que puede aumentar la concentración plasmática de Bupropión y, por lo tanto, aumentar el riesgo de ataques.

Nicotina

Aunque la nicotina transdermal sistémica puede ser usada concurrentemente con Bupropión en el tratamiento para dejar de fumar, dicha combinación puede estar asociada a hipertensión arterial.

Levodopa

El uso concurrente con Bupropión puede desencadenar efectos adversos de gran importancia. En el caso de una terapia concurrente se recomiendan pequeñas dosis iniciales de Bupropión y un aumento gradual en las dosis de Levodopa.

Otras drogas que pueden disminuir el umbral de ataque: antidepresivos tricíclicos, clozapina, fluoxetina, haloperidol, litio, loxapina, maprotilina, molindona, fenotiazinas, tioxantenos, trazodona.

El uso concurrente de estas drogas con Bupropión puede incrementar el riesgo de ataques motores.

Inductores de enzimas hepáticas

El uso concurrente puede incrementar el metabolismo del Bupropión.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Debe realizarse un conteo de células blancas porque el fármaco puede disminuir el nivel de las mismas.

Consideraciones medicas/contraindicaciones

Excepto bajo especiales circunstancias, esta medicación no debe administrarse en pacientes que padezcan los siguientes trastornos:

- Anorexia nerviosa o historia de anorexia.
- Bulimia o historia de bulimia.
- Convulsiones. La relación riesgo-beneficio debe ser considerada en pacientes que padezcan los siguientes trastornos.
- Desórdenes bipolares.
- CNS tumor.
- Traumatismo de cráneo.
- Trastorno neurológico, incluyendo retardo del desarrollo mental.
- Ataques espontáneos o historia de ataques.
- Abuso de drogas: pacientes con historia de abuso de anfetaminas o estimulantes pueden ser atraídas por Bupropión, debido a que tiene actividad semejante a la de las anfetaminas, especialmente en altas dosis. Los riesgos de ataques pueden aumentar en pacientes con adicción a opioides, cocaína y estimulantes.
- Enfermedad cardíaca.
- Trastornos de la función hepática y renal.
- Hipertensión.
- Psicosis, desórdenes esquizofrénicos, depresión.
- Sensibilidad al Bupropión.

Monitoreo a pacientes

- Presión sanguínea: recomendada en pacientes que usan nicotina transdermal sistémica concurrentemente con Bupropión, y en pacientes con hipertensión moderada.
- Pacientes depresivos y/o con tendencias suicidas,

se recomienda que sean monitoreados especialmente durante las primeras semanas de tratamiento por depresión. La hospitalización puede ser requerida como medida preventiva.

Efectos adversos

Trastornos que requieren de atención médica:

- De mayor incidencia: agitación, ansiedad.
- De menor incidencia: dolor de cabeza severo, rash cutáneo, urticaria o comezón, tinnitus.
- De incidencia rara: desmayos, efectos neuropsiquiátricos (incluyendo confusión, alucinaciones, paranoia o problemas de concentración).

Trastornos que necesitan de atención médica solamente en caso de persistencia:

- De mayor incidencia: dolor abdominal, anorexia, constipación, disquinesia, sequedad bucal, aumento de la sudoración, insomnio, náuseas o vómitos, temblor.
- De menor incidencia: visión borrosa, mareos, palpitaciones, somnolencia, modificación del gusto.

Nota: la sequedad bucal y el insomnio pueden ser efectos relacionados a la dosis, por lo que sería recomendable no tomar Bupropión antes de acostarse.

Sobredosis

En casos de sobredosis, contactarse con la Cátedra de Toxicología del Htal. de Niños (Tel: 4962-2247/6666) o la Cátedra de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (Tel: 4964-8200 int.8284).

Nota: Según el Listado Nacional de Medicamentos se han aprobado hasta la fecha 6 productos conteniendo Bupropión, como único principio activo, bajo la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos en concentraciones de 100 mg., y comprimidos recubiertos de liberación prolongada en concentraciones de 100 mg. y 150 mg. La lista es la siguiente:

| Nombre Comerc. | Laboratorio | Forma Farmacéutica | Dosis |
|-----------------------------------|----------------------|--|---------|
| Comenter | Raffo S.A. | Comp. recubiertos de liberación prolongada | 150 mg. |
| Odranal 150 mg | Asofarma S.A. | Comp. recubiertos de liberación prolongada | 150 mg. |
| Relif ix | Microsules Argentina | Comp. de liberación modificada | 150 mg. |
| Relif ix | Microsules Argentina | Comp. recubierto | 100 mg. |
| Welbutrin SR 100 mg.-importado | Glaxo Wellcome S.A. | Comp. recubiertos de liberación prolongada | 100 mg. |
| Welbutrin SR 150 mg.-importado | Glaxo Wellcome S.A. | Comp. recubiertos de liberación prolongada | 150 mg. |