Elontril®

bupropión hidrocloruro

comprimidos de liberación modificada

# Depresión Mayor
# Monografía de producto

GlaxoSmithKline

Elontril®
bupropión hidrocloruro
comprimidos de liberación modificada

# ÍNDICE


Resumen ..... 5

Introducción: Prevalencia y tratamiento de la depresión en Europa ..... 7

Diagnóstico y características de la depresión ..... 9

Noradrenalina, dopamina y serotonina en el tratamiento de la depresión ..... 15

Farmacología clínica de Bupropión (Bupropión IR, SR y XR) ..... 19

- **Propiedades farmacocinéticas de bupropión XR ..... 20**
- **Bioequivalencia de bupropión IR, SR y XR ..... 21**
- **Grupos especiales de pacientes ..... 22**
- **Interacciones ..... 24**

Eficacia clínica de Bupropión ..... 27

- **Eficacia clínica de bupropión SR ..... 28**
  - Comparación con placebo ..... 29
  - Comparación con paroxetina en pacientes ancianos ..... 30
  - Comparación con los ISRS en estudios que analizan principalmente la función sexual ..... 32
  - En la prevención de recaídas (uso a largo plazo) ..... 34
- **Eficacia clínica de bupropión XR ..... 35**
  - Comparación con placebo en pacientes ancianos ..... 35
  - Comparación con placebo en estudios con control activo de venlafaxina ..... 40

Seguridad y tolerabilidad de Bupropión ..... 43


gsk GlaxoSmithKline

Elontril®
bupropión hidrocloruro
comprimidos de liberación modificada

Posología ..... 55
Contraindicaciones ..... 59
Advertencias especiales y precauciones de uso .....61
Administración concomitante de Bupropión XR
con otros medicamentos que contengan Bupropión ..... 67
Información clínica adicional ..... 69
Ficha técnica de Elontril® ..... 75
Bibliografía ..... 89

# RESUMEN

Aproximadamente el 13% de los europeos sufrirá una depresión a lo largo de su vida y aproximadamente a largo de un año, el 4% va a presentar depresión.

La depresión representa la tercera mayor carga económica por enfermedad en Europa; aproximadamente el 6,2% de la carga total por enfermedad en la región europea de la OMS. En Europa, aproximadamente el 40% de los pacientes con depresión grave recibe tratamiento farmacológico.

En la literatura se han descrito dos tipos de pacientes con alteración del estado de ánimo y con trastorno depresivo mayor (TDM): los pacientes con afecto predominantemente negativo y con los siguientes rasgos principales: irritabilidad, ansiedad y hostilidad, y pacientes con reducción del afecto positivo que muestran pérdida de interés, pérdida de energía y pérdida de motivación.

Las concentraciones bajas de noradrenalina, serotonina y dopamina parecen asociarse a un estado de ánimo bajo, habiéndose postulado que los antidepresivos que potencian estos neurotransmisores mejoran el estado de ánimo deprimido. Los antidepresivos que aumentan la actividad serotoninérgica y/o noradrenérgica son eficaces en el tratamiento de los pacientes con depresión y trastornos de ansiedad asociados. Hay algunos datos que indican que los antidepresivos noradrenérgicos y dopaminérgicos pueden aportar un mayor efecto beneficioso terapéutico en el tratamiento de síntomas tales como pérdida de energía, motivación e interés, aunque es preciso la confirmación de dichos datos mediante estudios adicionales.

Bupropión es un inhibidor dual de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND) y es el único antidepresivo disponible que aumenta selectivamente la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica. Bupropión tiene una afinidad mínima por los receptores postsinápticos de histamina, alfa o beta-adrenérgicos, dopamina, serotonina o de acetilcolina. Bupropión es un antidepresivo muy utilizado,

disponible en los Estados Unidos desde 1989; en los Estados Unidos se ha tratado como bupropión a más de 15 millones de pacientes deprimidos.

En estudios clínicos, bupropión muestra actividad antidepresiva a corto plazo, y proporciona tasas de respuesta y de remisión comparables a las de los ISRS.

En un estudio a largo plazo, bupropión previno la recaída en comparación con placebo.

Debido a su mecanismo de acción, bupropión tiene un perfil de tolerabilidad diferente al de los ISRS y al de los IRSN. Se ha demostrado que bupropión produce una menor incidencia de efectos adversos sexuales (en comparación con los ISRS y con venlafaxina), una menor incidencia de somnolencia en comparación con los ISRS, y no se asocia a cambios de peso clínicamente significativos. Sin embargo, se observan con bupropión efectos adversos noradrenérgicos/dopaminérgicos tales como sequedad de boca, náuseas, insomnio, agitación, temblor y sudoración.

La dosis inicial recomendada de bupropión XR (Elontril®) es de 150 mg una vez al día. Si no hay mejoría después de 4 semanas, la dosis se puede aumentar hasta 300 mg/día.

# INTRODUCCIÓN: PREVALENCIA Y TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN EUROPA

## Prevalencia

Las tasas de prevalencia obtenidas en el proyecto European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) realizado en >21.000 personas de la población general (de 18 años de edad o más) de 6 países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos y España), indican que la DM es el trastorno psiquiátrico más frecuente presente en la población general adulta. Aproximadamente el 13% de los europeos sufrirá una depresión a lo largo de su vida, y aproximadamente a lo largo de un año, el 4% presentará una depresión.



La depresión es más frecuente en mujeres que en varones, y las mujeres tienen el doble de probabilidad de tener un episodio depresivo mayor (EDM)[1]. La DM es una enfermedad crónica y recurrente que afecta gravemente a la calidad de vida tanto del paciente como de su familia y se asocia con niveles elevados de discapacidad funcional[2, 3].

Un análisis retrospectivo de 11 estudios de tratamiento clínico que evaluaron la calidad de vida (CV) medida con el Cuestionario de Disfrute y Satisfacción con la Calidad de Vida (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire), encontró que el 65% de los pacientes con DM experimentaba un deterioro clínicamente importante de su CV[2].

Los pacientes deprimidos son mayores consumidores de recursos sanitarios que los pacientes no deprimidos y, en particular, los pacientes que no responden al tratamiento antidepresivo son uno de los grupos de usuarios que más costes genera.

Los costes directos son el reflejo de un mayor número de visitas al médico, pruebas diagnósticas y gastos de psicoterapia y tratamiento farmacológico[4]. La depresión representa la tercera mayor carga económica de enfermedad en Europa; aproximadamente el 6,2% de la carga total de enfermedad en la región europea de la OMS[5].

## Tratamiento

Según un estudio europeo[6], sólo se trata con fármacos a una parte (41%) de los pacientes con depresión grave. Este hallazgo queda confirmado por los datos del estudio ESEMeD, en el que aproximadamente el 60% de los pacientes con criterios diagnósticos de depresión no demandó asistencia médica. Del 40% que sí demandó asistencia médica, el 15% no recibió tratamiento para sus síntomas[7]. Uno de los motivos para esta baja tasa de tratamiento es que una proporción considerable de los pacientes afectados rechaza el tratamiento porque piensan que su depresión desaparecerá por sí sola, sin tratamiento.

# DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LA DEPRESIÓN

El DSM-IV-TR[8] (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª revisión del texto) y los ICD-10[9] (International Criteria for Diagnosis, Criterios internacionales para el diagnóstico, 10ª versión: (F32) Criterios para un episodio depresivo) señalan los criterios específicos para el diagnóstico de la depresión mayor; los criterios agrupan los tipos de síntomas en grupos muy específicos.

El DSM-IV-TR se utiliza con más frecuencia en los Estados Unidos y los ICD-10 en Europa. Estos criterios rara vez se utilizan en la práctica clínica, pero son herramientas diagnósticas importantes en estudios clínicos para seleccionar específicamente la población de pacientes a estudiar.



## Síntomas diagnósticos de un Episodio Depresivo Mayor según el DSM-IV-TR

Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un mismo período de 2 semanas, lo cual constituye un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para experimentar placer.

- Estado de ánimo depresivo.
- Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer.
- Pérdida importante de peso (sin hacer régimen) o aumento de peso.
- Insomnio o hipersomnia.
- Agitación o enlentecimiento psicomotores.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada.
- Disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o indecisión.
- Pensamientos recurrentes de muerte.

## Síntomas diagnósticos de un Episodio Depresivo Mayor según los ICD-10

En los episodios depresivos típicos, la persona habitualmente presenta un estado de ánimo depresivo, pérdida de interés y de la capacidad de disfrutar, así como una reducción de la energía, lo cual produce cansancio y disminución de la actividad. También es frecuente un marcado cansancio después de un esfuerzo mínimo. Otros síntomas frecuentes son:



- Reducción de la concentración y la atención.
- Reducción de la autoestima y la autoconfianza.
- Ideas de culpa e inutilidad.
- Visión del futuro sombría y pesimista.
- Ideas o actos de autolesión o suicidio.
- Alteración del sueño.
- Disminución del apetito.

Habitualmente es necesaria una duración de al menos 2 semanas para el diagnóstico, aunque pueden ser razonables períodos más cortos si los síntomas son anormalmente intensos y de un inicio rápido.

En el ámbito de atención primaria (n = 1.884), los síntomas y signos de depresión más frecuentes suelen ser estado de ánimo bajo y tristeza (76%), pérdida de energía, cansancio y desgana (73%), trastornos del sueño (63%), pérdida de motivación/apatía (39%) y pérdida de interés (37%)[10].

Se dispone de diversas escalas para la evaluación clínica, como la Escala de puntuación de la depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), la Escala de puntuación de la depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) y el Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI). Estas escalas se utilizan habitualmente en investigación para determinar la gravedad de la sintomatología depresiva y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

## ESCALA DE PUNTUACIÓN DE LA DEPRESIÓN DE HAMILTON (HAM-D)

La Escala de puntuación de Hamilton para la depresión es la escala más utilizada para evaluar los síntomas de la depresión. La escala HAM-D evalúa el estado de ánimo depresivo, los síntomas vegetativos y cognitivos de la depresión y los síntomas de ansiedad asociados. La administra un médico entrenado mediante una entrevista clínica semiestructurada[11]. Se han utilizado muchas versiones de la escala HAM-D, aunque la más habitual se basa en 17 preguntas. La escala HAM-D de 21 preguntas evalúa otras 4 preguntas relacionadas con la depresión que incluyen paranoia y obsesión. Las preguntas se puntúan en una escala de 5 puntos (0-4) o en una escala de 3 puntos (0-2). En general, las preguntas de la escala de 5 puntos utilizan una puntuación de 0 = ausente; 1 = dudoso a leve; 2 = leve a moderado; 3 = moderado a intenso; 4 = muy intenso. Una puntuación de 4 habitualmente se reserva a los síntomas extremos. Las preguntas de la escala de 3 puntos utilizan una puntuación de 0 = ausente; 1 = probable o leve; 2 = claramente presente. La mayoría de los estudios clínicos está diseñada para incluir a pacientes con una puntuación en la escala HAM-D de al menos 18 (depresión moderada).

El objetivo del tratamiento es la remisión completa de los síntomas (bienestar), que se ha definido como una puntuación de ≤ 7 en la escala HAM-D-17[12,13].

## ESCALA PARA LA PUNTUACIÓN DE LA DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG (MADRS)

La escala MADRS la componen 10 preguntas, que se refieren todas a síntomas fundamentales de la depresión, y que incluyen la evaluación del estado de ánimo y la tristeza, la tensión, el sueño, el apetito, la energía, la concentración, la inquietud y la ideación suicida[14]. La escala MADRS se administra como una entrevista semiestructurada puntuada por el médico. Se evalúa la intensidad de los síntomas depresivos en los últimos 7 días en una escala de 0 a 6 (0 = ninguna alteración, 6 = intensa).

La remisión de los síntomas depresivos (bienestar) se define como una puntuación ≤10 en la escala MADRS[15].

## INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI)

El cuestionario BDI evalúa síntomas fundamentales de la depresión como estado de ánimo, pesimismo, sensación de fracaso, insatisfacción con uno mismo, culpa, irritabilidad, retraimiento social, insomnio y pérdida de peso[16]. El cuestionario BDI está disponible en forma de escala de 11, 13 ó 21 preguntas. Al contrario que otras muchas escalas para la depresión, son los pacientes quienes puntúan sus propios síntomas de depresión en una escala de 0 a 3 (0 = mínimo, 3 = máximo).



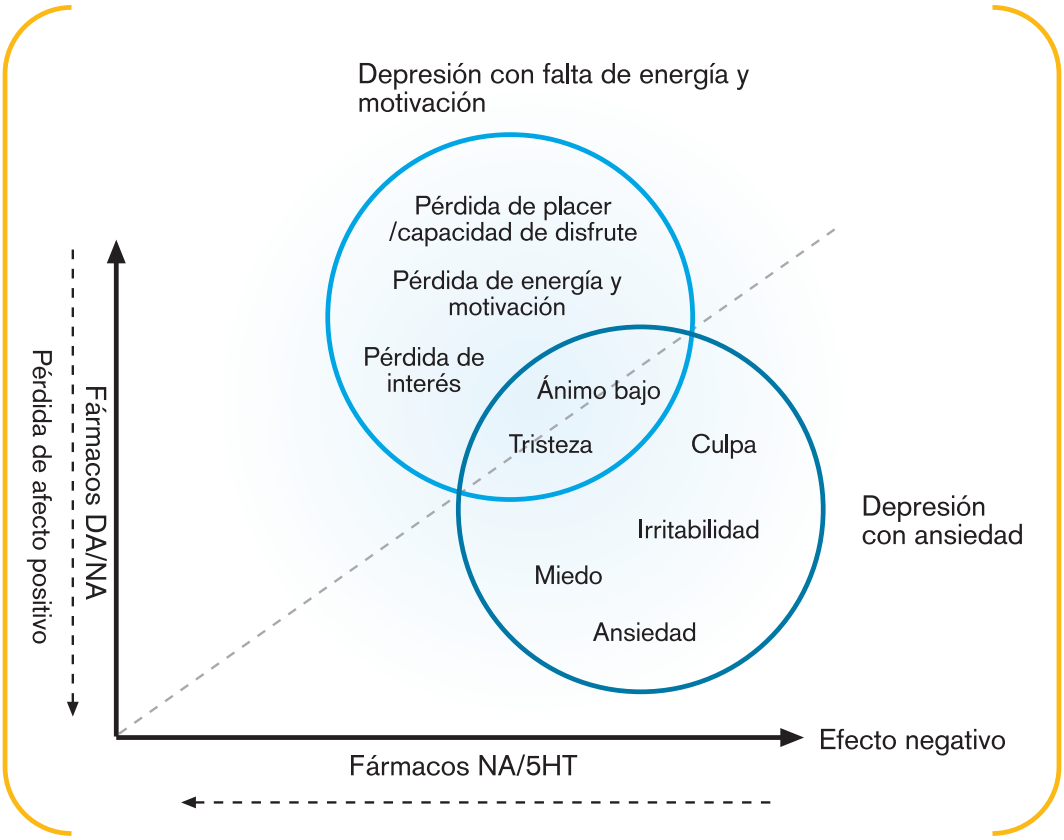
## PACIENTES ANSIOSOS-IRRITABLES E INACTIVOS-RETRAÍDOS

La presencia de dos estados de ánimo en el TDM, uno con afecto positivo y el otro con afecto negativo, se ha analizado en la literatura[17-22] (véase la Figura 1).

El predominio de un afecto negativo parece ser la consecuencia del sufrimiento subjetivo e incluye una amplia gama de estados de ánimo negativos, como ansiedad, irritabilidad, hostilidad, culpa y soledad. Estos estados de ánimo se encuentran en las depresiones, así como en los trastornos de ansiedad[19,20]. Por el contrario, un efecto marcadamente positivo refleja una actitud de agrado hacia el entorno. Se caracteriza por alegría, entusiasmo, energía, alerta, interés, placer y determinación[19]. Algunos pacientes con DM muestran habitualmente síntomas que

indican una disminución del afecto positivo: pérdida de interés, pérdida de energía y pérdida de motivación[20]. Además, los trastornos de ansiedad se asocian con frecuencia a la DM[23].

*Figura 1.*
*Modelo hipotético que muestra las acciones preferentes de los antidepresivos sobre los síntomas relativos a afecto positivo y negativo[22].*



# NORADRENALINA, DOPAMINA Y SEROTONINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Los resultados de estudios con doble enmascaramiento y controlados con un fármaco de comparación muestran que, en general, la eficacia de los diversos fármacos antidepresivos es comparable para las diferentes clases y dentro de una misma clase de fármacos[24].

## ESTADO DE ÁNIMO DEPRIMIDO Y TRISTEZA

Hay consenso sobre que el estado de ánimo deprimido es uno de los síntomas patognomónicos que permiten el diagnóstico de la DM. Los estudios funcionales de imagen muestran una asociación entre el estado de ánimo deprimido y tristeza, y una actividad neuronal anormal en la corteza prefrontal media[25-27]. Las concentraciones bajas de noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y dopamina (DA) parecen asociarse con un estado de ánimo bajo, y se ha visto que los antidepresivos que potencian estos neurotransmisores mejoran el estado de ánimo deprimido[28,29].



## REDUCCIÓN DE INTERÉS Y DE LA CAPACIDAD DE EXPERIMENTAR PLACER (ANHEDONIA)

Hay datos que indican que la reducción de la motivación, la reducción de la experiencia de placer (anhedonia) y la pérdida de interés se asocian con una disminución de la actividad dopaminérgica[30-32], mientras que se ha comprobado que el aumento de la actividad dopaminérgica aumenta la motivación[33]. Esto se puede relacionar con una disfunción del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico[25] que inerva estructuras límbicas, como el núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo ventral y áreas corticales como la corteza prefrontal, lo que daría lugar a síntomas tales como la pérdida de motivación, la pérdida de interés y la imposibilidad de experimentar placer que se observan en el TDM. Por lo tanto, los antidepresivos que potencien la liberación de dopamina en las regiones mesocorticolímbicas podrían mejorar los síntomas de pérdida de placer, interés y falta de motivación.

## FATIGA Y PÉRDIDA DE ENERGÍA

Se conoce mal la neurobiología exacta de los síntomas de fatiga (astenia) y pérdida de energía. Hipotéticamente, áreas del encéfalo como el estriado y/o el cerebelo, que controlan funciones motoras, pueden participar en la fatiga física, mientras que áreas corticales (corteza prefrontal dorsolateral) podrían estar relacionadas con el agotamiento psicológico[34]. Los antidepresivos que aumentan la actividad noradrenérgica o dopaminérgica (o ambas) pueden ser útiles en pacientes deprimidos con síntomas predominantes de astenia y pérdida de energía[35,36].

## ANSIEDAD

Niveles elevados de actividad en la amígdala se asocian con un aumento de la prevalencia de los síntomas de ansiedad y de afecto negativo (irritabilidad, agresión)[37].

Los antidepresivos que aumentan la actividad serotoninérgica y/o noradrenérgica son eficaces en el tratamiento de pacientes con depresión y con trastornos de ansiedad asociados[38].



La mayoría de los antidepresivos parece tener una eficacia similar en el tratamiento global de la depresión[24], aunque los antidepresivos con diferentes perfiles de actividad pudieran ser más efectivos sobre síntomas específicos del síndrome depresivo[29] (Figura 2).

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) impiden el catabolismo de los neurotransmisores NA, DA y 5-HT, y se ha demostrado que son antidepresivos eficaces. Sin embargo, su uso está limitado por el riesgo de reacciones adversas graves y potencialmente mortales, como crisis hipertensiva y síndrome serotoninérgico, y por la necesidad de restricciones dietéticas estrictas. En consecuencia, los IMAO raras veces constituyen el tratamiento de elección en el TDM. Los antidepresivos tricíclicos (ATC), como imipramina y amitriptilina, actúan principalmente en los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos y noradrenérgicos, aunque también tienen actividad colinérgica e histaminérgica. Algunos de los ATC son más selectivos y potencian preferentemente los neurotransmisores noradrenérgicos (desipramina) o serotoninérgicos (clomipramina). La eficacia de los ATC llevó al desarrollo de antidepresivos

dirigidos específicamente a los sistemas serotoninérgico o noradrenérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como fluoxetina, paroxetina, etc.), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN, como venlafaxina y duloxetina) y el inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRNA, reboxetina).

*Figura 2.*
*Diagrama conceptual que muestra funciones y disfunciones psicológicas seleccionadas, asociadas a los tres neurotransmisores relacionados con los trastornos depresivos*[21,22, 39-42].




Ha habido un resurgir del interés en la función de la dopamina en la depresión. Esto se debe a un gran número de datos preclínicos[31] y a la hipótesis original de Klein (1974) de que la pérdida de interés y de placer (anhedonia) constituyen los síntomas fundamentales de la depresión y que todos los demás síntomas depresivos están relacionados causalmente. Además, datos clínicos muestran que la concentración de ácido homovanílico (el principal metabolito de dopamina) en el líquido cefalorraquídeo[43] y en el plasma de pacientes con depresión[44] está reducida. En estudios clínicos también se ha demostrado el efecto antidepresivo de los agonistas dopaminérgicos, como ropinirol y pramipexol[45,46]. Además, estudios clínicos con el inhibidor de la recaptación de dopamina amineptina, un derivado de los ATC que inhibe predominantemente la recaptación de DA y que tiene

una actividad noradrenérgica y serotoninérgica mínima[47,48], han demostrado que posee actividad antidepresiva[49]. Diversos estudios indican que amineptina tiene una eficacia similar a los ATC, los IMAO y los ISRS[50-52]. Amineptina produjo una mejoría significativamente mayor del enlentecimiento mental y motor que fluoxetina en un estudio clínico controlado[52]. Aunque amineptina fue retirada por la posibilidad de abuso, constituye la demostración de que un inhibidor de la recaptación de dopamina puede tener efecto antidepresivo.

Se han expresado algunas preocupaciones sobre los posibles efectos de refuerzo de conductas de los fármacos que bloquean los transportadores de dopamina (TDA). Volkow y cols[53-55], han demostrado que para que estos fármacos produzcan refuerzo (es decir, que potencialmente puedieran producir abuso y adicción) deben bloquear más del 50% de los TDA en un período de tiempo relativamente corto (<15 minutos desde su administración) y se deben eliminar del encéfalo rápidamente para permitir una administración repetida rápida.

Bupropión HCl es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina de acción dual y actualmente es el único antidepresivo comercializado con actividad dopaminérgica[56]. En estudios clínicos se ha demostrado que bupropión es tan eficaz como los ISRS[57] y como otros antidepresivos[58]. En estudios de neuroimagen con bupropión se ha visto que bloquea un máximo del 26% de la actividad de los transportadores de dopamina[59,60]. Por lo tanto, es poco probable que bupropión tenga un efecto de refuerzo. Además, estudios sobre la susceptibilidad al abuso en seres humanos y una amplia experiencia clínica, indican que bupropión tiene una baja posibilidad de abuso[61,62].

Por otro lado, la experiencia clínica en más de 15 millones de pacientes con depresión en los Estados Unidos muestra que bupropión es un antidepresivo eficaz y en general con buena tolerabilidad.

# FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE BUPROPIÓN (BUPROPIÓN IR, SR Y XR)

Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina (IRND) sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la recaptación de serotonina y sin inhibición de la monoaminooxidasa. Se desconoce el mecanismo de acción de bupropión como antidepresivo. Sin embargo, se supone que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos[61].

Otros estudios han mostrado que bupropión tiene una afinidad despreciable por los receptores postsinápticos de histamina, alfa o beta-adrenérgicos, dopamina, serotonina o acetilcolina[63].

Se han identificado metabolitos activos: hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrobupropión. Bupropión y sus metabolitos activos inhiben los transportadores tanto de dopamina como de noradrenalina[56].



Un estudio con PET[59] y un estudio con SPECT[60] han demostrado que a una dosis diaria de 300 mg de bupropión SR, aproximadamente el 26% y el 21% de los transportadores de dopamina, respectivamente, están ocupados por bupropión y por sus metabolitos.

Bupropión se comercializó originalmente en formulación de liberación inmediata (IR) de administración tres veces al día; posteriormente se desarrolló una formulación de comprimidos de liberación sostenida (SR). Bupropión XR, la formulación comprimidos de liberación prolongada para su administración única diaria, está disponible en los Estados Unidos desde 2003. Se considera que las tres formulaciones son bioequivalentes[64].

# Propiedades farmacocinéticas de bupropión XR (comprimidos de liberación modificada; Elontril®)

## ABSORCIÓN

Después de su administración oral, se alcanza la concentración plasmática máxima después de 5 horas (bupropión), 7 horas (hidroxibupropión) y 8 horas (treohidrobupropión y eritrohidrobupropión). La concentración plasmática de eritrohidrobupropión es similar a la de bupropión, mientras que el ABC de treohidrobupropión es aproximadamente 5 veces mayor y la de hidroxibupropión es 3-15 veces mayor que la de bupropión. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de bupropión; sin embargo, datos de excreción urinaria muestran que se absorbe al menos el 87% de una dosis de bupropión.

La absorción de bupropión no se afecta significativamente por los alimentos.



## DISTRIBUCIÓN

Bupropión se distribuye ampliamente con un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2000 L. Bupropión, hidroxibupropión y treohidrobupropión se unen moderadamente a las proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente).

Bupropión y sus metabolitos activos se excretan en la leche materna humana. Estudios en el animal muestran que bupropión y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Estudios con PET en voluntarios sanos muestran que bupropión entra en el SNC y se une al transportador de recaptación de dopamina en el estriado (aproximadamente el 26% con 150 mg dos veces al día).

## METABOLISMO

Bupropión experimenta un metabolismo extenso en los seres humanos. Los metabolitos activos, hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, pueden tener importancia clínica, porque sus concentraciones plasmáticas son tan elevadas como las de bupropión o mayores. Los metabolitos activos sufren un metabolismo posterior para dar lugar a metabolitos inactivos.

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la enzima CYP2B6, mientras que CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 y 2E1 participan en menor grado. Por el contrario, la formación de treohidrobupropión supone la reducción de un carbonilo en la que no participan isoenzimas del citocromo P450. Bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de la isoenzima CYP2D6, con valores de Ki de 21 y 13,3 µM, respectivamente.

### ELIMINACIÓN

Después de la administración oral de $^{14}$C-bupropión a seres humanos, el 87% y el 10% de la dosis radiactiva se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente, y sólo el 0,5% de la dosis se excretó sin modificar. El promedio de la semivida de eliminación de bupropión XR es de aproximadamente 20 horas, y de 37 y 33 horas para treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, respectivamente. El estado de equilibrio para bupropión y sus metabolitos se alcanza en los primeros 8 días.

## Bioequivalencia de bupropión IR, SR y XR

Bioequivalencia indica la "ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la magnitud en la que los ingredientes activos de equivalentes farmacéuticos están disponibles en el lugar de acción del fármaco en el cuerpo cuando se administran en condiciones experimentales similares en un estudio diseñado de forma adecuada"[65]. Para que sean bioequivalentes, dosis idénticas de dos fármacos con el mismo ingrediente activo deben tener una biodisponibilidad similar, es decir, producir una exposición sistémica similar a lo largo del tiempo.

Después de la administración diaria inicial de bupropión SR, la concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 3 horas. Una segunda dosis de bupropión SR administrada al menos 8 horas después de la primera dosis, puede producir un máximo vespertino de la concentración del fármaco inmediatamente antes de la hora de acostarse. La concentración plasmática máxima de bupropión XR se alcanza en aproximadamente 5 horas. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, se observó una exposición equivalente con bupropión XR 300 mg una vez al día que con bupropión SR 150 mg dos veces al día. Además, se demostró que bupropión XR 300 mg una vez al día era bioequivalente a bupropión IR 100 mg

tres veces al día. La exposición total a bupropión durante 24 horas (ABC) es similar para bupropión SR y bupropión XR (Figura 3)[64].

Se ha demostrado la bioequivalencia de las formulaciones de bupropión XR y SR.

La concentración plasmática de bupropión es menor durante las horas de la tarde con la administración única diaria de la formulación XR en comparación con la formulación SR. Esto puede dar lugar a una menor incidencia de insomnio, una reacción adversa que se correlaciona con la concentración plasmática[64].

La liberación prolongada de bupropión de la formulación XR se consigue con un recubrimiento que crea una barrera contra la humedad y una cubierta de liberación controlada que rodea al núcleo del comprimido que contiene bupropión. Es esencial la integridad de la matriz de liberación para proporcionar la tasa de liberación prolongada, y por lo tanto se debe evitar masticar o triturar el comprimido de bupropión XR.



# Grupos especiales de pacientes

## PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Los metabolitos de bupropión se excretan principalmente por vía renal. El ABC de los metabolitos eficaces puede aumentar de 2 a 3 veces en pacientes con insuficiencia renal.

Se debe monitorizar de cerca a estos pacientes para detectar efectos adversos (insomnio, sequedad de boca, convulsiones), indicativos de una concentración elevada de bupropión. La dosis diaria recomendada en estos pacientes es de 150 mg.

## PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Bupropión y sus metabolitos son sometidos a un metabolismo extenso en el hígado. En promedio no se encontraron diferencias significativas en voluntarios sanos en comparación con pacientes con cirrosis hepática leve a moderada; sin embargo hubo una mayor dispersión de la concentración de bupropión. Por lo tanto, bupropión

se debe administrar con precaución en estos pacientes, y se debe monitorizar meticulosamente para detectar posibles signos de aumento de la concentración plasmática (insomnio, sequedad de boca, convulsiones). La dosis diaria recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada es de 150 mg.

Está contraindicada la utilización de bupropión XR en pacientes con cirrosis hepática grave.

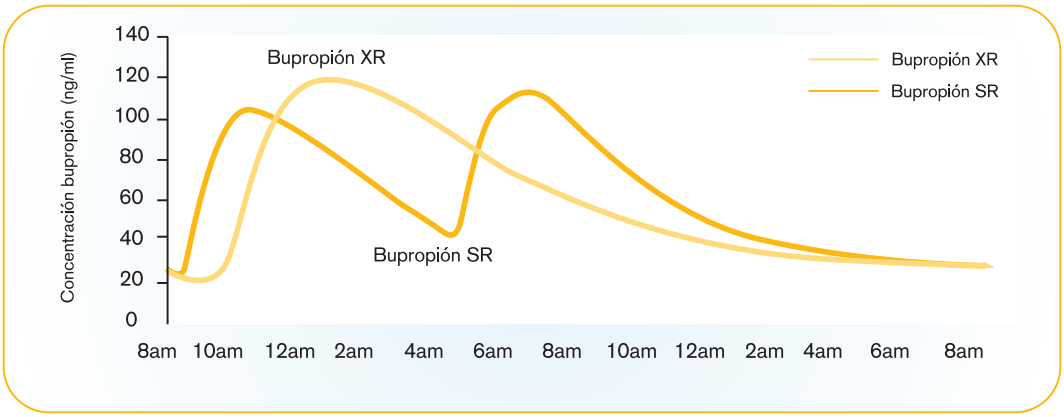
## PACIENTES ANCIANOS

Estudios farmacocinéticos en pacientes ancianos muestran variabilidad en los resultados. En un estudio de una dosis única, la farmacocinética de bupropión en pacientes ancianos no difirió de la de los pacientes más jóvenes. Otro estudio indica que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse significativamente en pacientes ancianos.

La experiencia clínica no muestra ninguna diferencia en la forma en la que los pacientes más jóvenes y ancianos toleran dosis equivalentes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de los pacientes ancianos.



***Figura 3***
***Concentraciones plasmáticas de Bupropión XR en estado de equilibrio en comparación con las de Bupropión SR[64]***




*A partir de un modelo farmacocinético poblacional alimentado con datos de un estudio de registro aleatorizado de bioequivalencia en 49 personas sanas que recibieron Bupropión SR o Bupropión XR.*

# Interacciones

## INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS CON LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAO)

Los inhibidores de la monoaminooxidasa A y B inhiben la degradación de las catecolaminas y de esta forma aumentan la transmisión neural noradrenérgica y dopaminérgica. Si se combinan con bupropión se podría producir un aumento/sobreestimulación incontrolado debido a estos neurotransmisores, con los consiguientes efectos adversos. Por lo tanto, está contraindicada la combinación de bupropión e inhibidores de la MAO. No se debe iniciar bupropión durante al menos 14 días después de la retirada de un inhibidor irreversible de la MAO (p. ej., fenelzina, tranilcipromina) o 24 horas, al menos, después de la retirada de un inhibidor reversible de la MAO (p. ej., moclobemida).

## EFECTO DE BUPROPIÓN SOBRE OTROS FÁRMACOS

Aunque bupropión no se metaboliza por la isoenzima 2D6 del citocromo P450, bupropión y su metabolito hidroxibupropión son potentes inhibidores de esta isoenzima. En un estudio en voluntarios, la $C_{max}$ y el ABC de desipramina aumentaron de 2-5 veces cuando se combinó con bupropión. La inhibición de CYP 2D6 se mantiene durante al menos 7 días después de la última dosis de bupropión.



El tratamiento simultáneo con medicamentos de un índice terapéutico estrecho que son metabolizados predominantemente por CYP2D6 debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo de dosis del fármaco coadministrado. Estos fármacos incluyen algunos antidepresivos (p. ej., desipramina, imipramina), antipsicóticos (p. ej., risperidona, tioridazina), beta-bloqueantes (p. ej., metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina) y antiarrítmicos de Tipo 1C (p. ej., propafenona y flecainida). Si el paciente está recibiendo uno de estos fármacos y se va a iniciar el tratamiento con bupropión, se debe considerar reducir la dosis del fármaco que ya recibe el paciente. En esta circunstancia, se debe sopesar el efecto beneficioso del tratamiento con bupropión frente a los posibles riesgos.

## EFECTO DE OTROS FÁRMACOS SOBRE BUPROPIÓN

Bupropión es metabolizado por la isoenzima 2B6 del citocromo P450 dando lugar a su principal metabolito hidroxibupropión. La administración simultánea de fármacos que pueden afectar la isoenzima CYP2B6 (p. ej., sustratos de CYP2B6 como ciclofosfamida e ifosfamida e inhibidores de CYP2B6 como orfenadrina, ticlopidina y clopidogrel) puede dar lugar a una reducción de la concentración plasmática de hidroxibupropión y un aumento de la de bupropión. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta asociación.

La concentración de bupropión y de sus metabolitos puede aumentar o disminuir cuando se combinan con inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina, fenitoína) o con inhibidores enzimáticos (p. ej., valproato). Esto puede producir cambios de la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con bupropión.

En un estudio con voluntarios sanos, ritonavir, cuando se administró durante un período de 20 días, redujo el ABC y la $C_{max}$ de bupropión en el 65% y el 60%, respectivamente. Como ritonavir también puede producir inhibición de CYP 2B6, no se debe superar la dosis máxima recomendada de bupropión.



## INFORMACIÓN SOBRE OTRAS INTERACCIONES

La administración de bupropión a pacientes que reciben levodopa o amantadina de forma simultánea se debe realizar con precaución, porque datos clínicos limitados indican que se puede producir una mayor incidencia de efectos adversos (p. ej., náuseas, vómitos y episodios neuropsiquiátricos).

No se ha identificado ninguna interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol; sin embargo, ha habido algunos casos infrecuentes de episodios adversos neuropsiquiátricos o de reducción de la tolerancia al alcohol en pacientes que bebían alcohol durante el tratamiento con bupropión. Por lo tanto, el consumo de alcohol se debe reducir al mínimo o se debe evitar.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropión administrado simultáneamente con benzodiazepinas, pero de acuerdo con datos metabólicos in vitro no hay ninguna base que indique una interacción. Sin embargo, después de la administración simultánea de bupropión con diazepam en voluntarios sanos hubo menor sedación que cuando diazepam se administraba solo.

No se ha realizado ninguna evaluación sistemática de la combinación de bupropión con antidepresivos (aparte de citalopram y desipramina), benzodiazepinas (aparte de diazepam) o neurolépticos. Hay poca experiencia con la hierba de San Juan (hipérico).

La utilización simultánea de bupropión y de un sistema transdérmico de nicotina (NTS) puede producir elevación de la presión arterial.

# EFICACIA CLÍNICA DE BUPROPIÓN

Bupropión se autorizó como antidepresivo en los Estados Unidos en 1989 como Wellbutrin, comprimidos de liberación inmediata con un régimen posológico de tres tomas al día. En 1996 se comercializó una formulación en comprimidos de liberación sostenida para su administración dos veces al día (Wellbutrin SR). Finalmente, en agosto de 2003 se puso en el mercado una formulación en comprimidos de liberación prolongada para su administración única diaria (Wellbutrin XL).

No fueron necesarios nuevos estudios para la autorización de esta formulación porque se ha demostrado que la formulación de administración una vez al día es bioequivalente a las formulaciones de tres y de dos veces al día[64]. La dosis diaria máxima autorizada en los Estados Unidos para Wellbutrin XL es de 450 mg. Se ha prescrito bupropión a más de 15 millones de pacientes por depresión en los Estados Unidos[58].



En Europa, bupropión de liberación sostenida ha estado disponible como ayuda para el abandono del tabaco (Zyntabac®); en algunos países europeos también está disponible como fármaco de administración dos veces al día como tratamiento de la depresión (Wellbutrin SR). En 2007, bupropión de liberación prolongada fue autorizado en Europa para el tratamiento de los episodios de depresión mayor con los siguientes nombres comerciales: Elontril / Wellbutrin XR / Wellbutrin Retard / Voxra / Magerion.

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON BUPROPIÓN SR Y XR

Se ha demostrado que las tres formulaciones de bupropión (IR, SR, XR) son eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en estudios controlados y con doble enmascaramiento. En la sección siguiente se describen con detalle los estudios clínicos de bupropión SR y de bupropión XR.

# Eficacia clínica de bupropión SR

Dado que se ha demostrado que la formulación de bupropión SR es bioequivalente a la formulación de bupropión XR[63], los estudios clínicos de bupropión SR también son relevantes, y suponen información complementaria para la formulación XR autorizada en Europa.

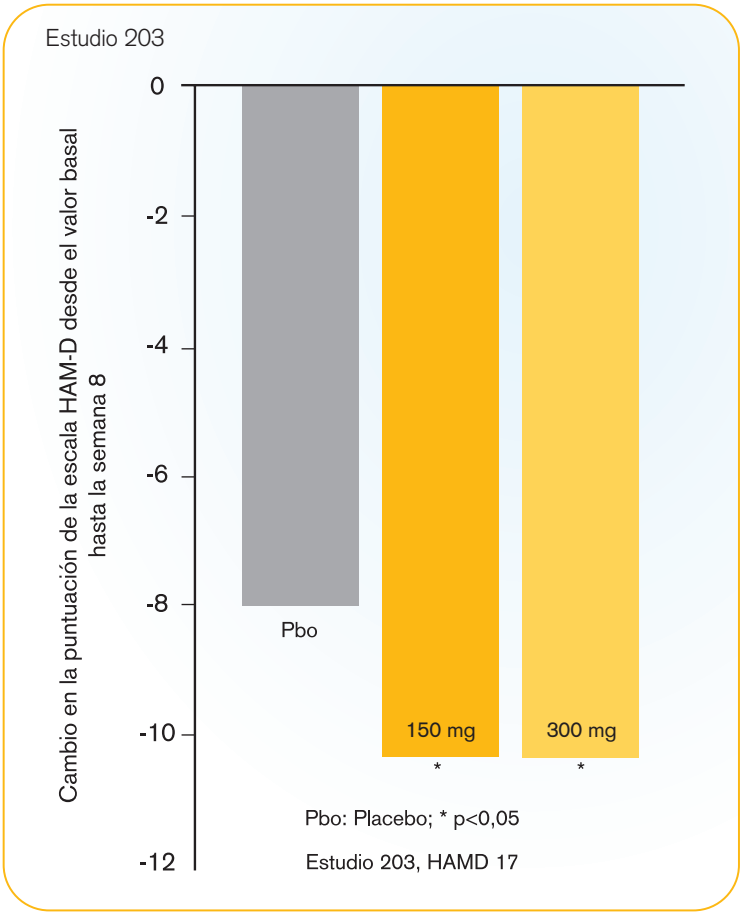



*Figura 4*
*Estudio de registro, controlado con placebo con bupropión SR (estudio 203): Reducción de la puntuación media de la escala HAM-D desde el valor inicial hasta la semana 8[66]*

## COMPARACIÓN CON PLACEBO

En el estudio 203 se aleatorizó a pacientes ambulatorios con un episodio de DM y una puntuación mínima de ≥20 en la escala HAM-D en el momento de su inclusión en el estudio, a recibir un placebo o una dosis fija de bupropión SR (150 mg/día o 300 mg/día) durante 8 semanas (Figura 4)[66].

ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO CON BUPROPIÓN SR

| Estudio | Dosis | N | Control | Criterio de valoración principal | Duración del tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| 203 | 150 mg/día | 121 | Placebo | Cambio de la puntuación media de la escala HAM-D-17 | 8 semanas |
| | 300 mg/día | 120 | | Desde el valor inicial hasta la semana 8 | |

Tanto bupropión SR 150 mg como 300 mg mostraron diferencias con placebo.

Existen otros estudios comparativos entre bupropión SR y placebo: estudios 205 y 212. En el estudio 205, uno de los brazos de tratamiento con bupropión SR excede la dosis máxima autorizada para bupropión XR. Además, en el estudio 212 las dosis de inicio de bupropión fueron inferiores (50 mg/día o 100 mg/día) a las autorizadas actualmente. Se ha publicado únicamente los datos de seguridad y tolerabilidad del estudio 205[67].

## COMPARACIÓN CON PAROXETINA EN PACIENTES ANCIANOS

Se aleatorizó a pacientes ambulatorios ancianos (≥60 años) con TDM (≥18 HAM-D) en un estudio multicéntrico con doble enmascaramiento, de 6 semanas, para recibir bupropión SR (100-300 mg/día) o paroxetina (10-40 mg/ día)[68] (Figura 5).

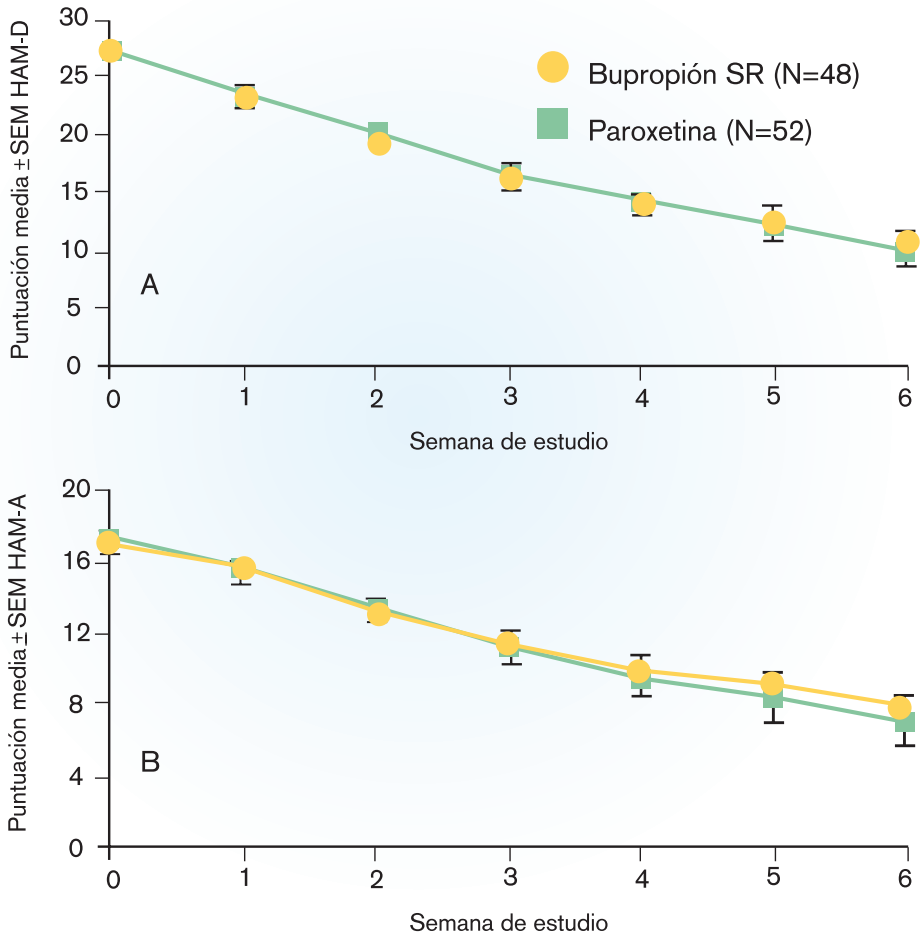



*Figura 5.*
*A: puntuación de la escala HAM-D para todos los pacientes (UOA)*
*B: puntuación de la escala HAM-A para todos los pacientes (UOA)[68]*

| Estudio | Dosis | N | Criterio de valoración principal | Duración del tratamiento |
|---|---|---|---|---|
| 4003 | Bupropión SR: 100-300 mg/día<br><br>Paroxetina: 10-40 mg/día | 48<br><br>52 | Cambio medio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la escala HAM-D-17 | 6 semanas |

Los cambios medios desde el valor basal en las puntuaciones de la escala HAM-D (UOA, última observación arrastrada) fueron similares para bupropión SR y paroxetina al final del estudio. Se consideró que aproximadamente el 71% de los pacientes tratados con bupropión SR había respondido de acuerdo con la escala HAM-D (reducción ≥50% respecto al valor basal) al final del tratamiento, en comparación con el 77% de los que recibieron paroxetina. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en ninguna semana. La eficacia también fue similar cuando se evaluó el resultado mediante la escala CGI (subescalas de gravedad de la enfermedad y mejoría global) y cuando se analizó la resolución de los síntomas de ansiedad con la escala HAM-A.

## COMPARACIÓN CON LOS ISRS EN ESTUDIOS QUE ANALIZAN PRINCIPALMENTE LA FUNCIÓN SEXUAL

| Estudio | Dosis | N | Medidas de eficacia | Duración |
|---|---|---|---|---|
| 209 | Bupropión SR: 100-300 mg/día<br>Sertralina SR: 50-200 mg/día | 122<br>126 | Las medidas de eficacia incluyeron las escalas HAM-D, HAM-A, CGI-S y CGI-I<br>La disfunción sexual se evaluó utilizando las definiciones del DSM-IV de trastornos por disfunción sexual. | 16 semanas |
| 140016* | Bupropión SR: 150-300 mg/día<br>Paroxetina: 20-40 mg/día | 69<br>71 | El objetivo principal fue evaluar la función sexual en varones y mujeres con DM | 8 semanas |

* La financiación y patrocinio del estudio 140016 procedieron de Boehringer Ingelheim, Canadá



Estudio 209. Se aleatorizó a pacientes ambulatorios con depresión mayor moderada a grave (≥18 HAMD) a tratamiento con bupropión SR, 100-300 mg/día o sertralina (50-200 mg/día) durante 16 semanas[28]. Las puntuaciones medias de las escalas HAM-D, HAM-A, CGI-I y CGI-S mejoraron durante el transcurso del tratamiento, tanto en el grupo de bupropión SR como en el grupo de sertralina. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre bupropión SR y sertralina en ninguna de las escalas de eficacia. Los resultados de este estudio indican que bupropión SR y sertralina tienen una eficacia similar (Figura 6). Los resultados de este estudio sobre la función sexual se analizan en la sección de seguridad y tolerabilidad.

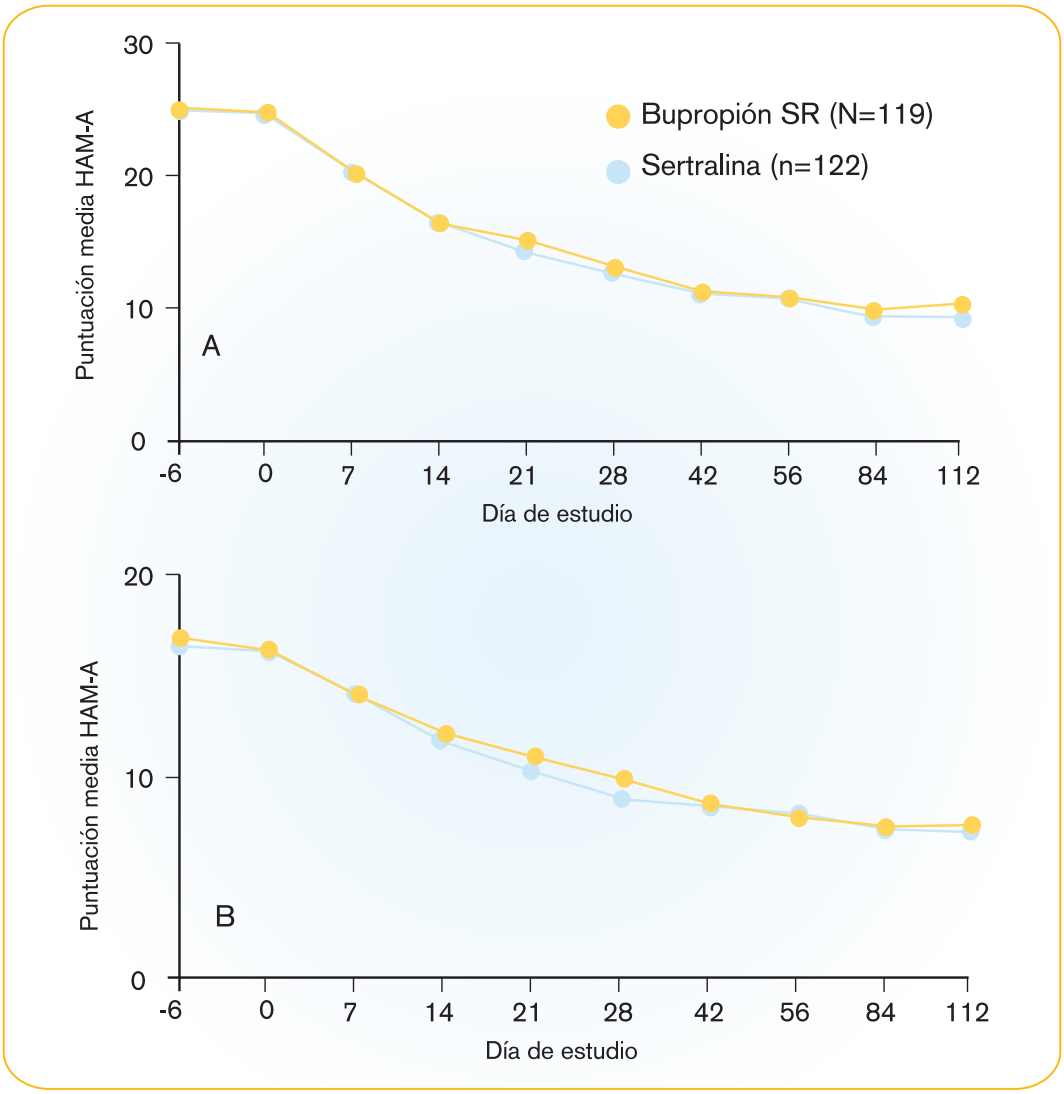



*Figura 6.*
*A: Puntuación media de la escala de depresión de Hamilton de 21 preguntas (UOA) en pacientes ambulatorios deprimidos que recibieron bupropión SR o sertralina durante 16 semanas[28]*
*B: Puntuación de la escala de ansiedad de Hamilton (UOA) en pacientes ambulatorios deprimidos que recibieron bupropión SR o sertralina durante 16 semanas[28]*

El objetivo principal del estudio 140016 fue evaluar la función sexual en varones y mujeres con depresión mayor, antes del tratamiento con bupropión SR (150-300 mg/día) o paroxetina (20-40 mg/día) y durante dicho tratamiento[69]. Se incluyó a pacientes diagnosticados de depresión recurrente y con una puntuación de

al menos 18 en la escala HAM-D-17. Además, los pacientes tenían que haber indicado interés y actividad sexuales en el mes previo.

Tanto bupropión SR como paroxetina produjeron reducciones clínicamente significativas de la puntuación de la escala HAM-D-17, así como tasas comparables de respuesta y remisión.

Existen otros estudios con bupropión SR y XR cuyo objetivo principal es la evaluación de la función sexual (bupropión SR: estudios 4001, 40002, 4006 y 4007[70-72]; bupropión XR: estudios 100368, 130926 y 130927[73,74]). Estos estudios no se incluyen en esta monografía ya que algunos pacientes en estos estudios recibieron dosis superiores a las autorizadas para Elontril® en España.

## EN LA PREVENCIÓN DE LAS RECAÍDAS

El tratamiento con antidepresivos se debe mantener durante al menos 6 meses después de la remisión para reducir el riesgo de recaída[75,76]. El estudio 4004[77], analizó si el tratamiento a largo plazo (hasta 52 semanas) con bupropión SR reducía el riesgo de recaída en pacientes con DM que previamente habían experimentado una mejoría significativa después de 8 semanas de tratamiento abierto con bupropión. Fase abierta: los pacientes recibieron 150 mg/día de bupropión SR (días 1-3), y se ajustó la dosis hasta 300 mg/día durante el resto de las 8 semanas. En la visita de las 8 semanas, los pacientes que respondieron según la escala CGI-I (mucha mejoría o muchísima mejoría) fueron aleatorizados para recibir placebo o continuar con bupropión SR 300 mg/día durante otras 44 semanas.

| Estudio | Dosis | N | Medidas de eficacia | Duración |
|---|---|---|---|---|
| 4004 | Fase abierta: 300 mg/día | 828 | La medida de eficacia principal fue el tiempo hasta la recaída/recurrencia de la depresión en la fase de doble enmascaramiento | 8 semanas |
| | Fase de doble enmascaramiento: 300 mg/día | 210 | | |
| | Fase doble enmascaramiento con control de placebo | 213 | | 44 semanas |

Se aleatorizó a 423 pacientes a bupropión SR o placebo durante la fase doble enmascaramiento. Las curvas de supervivencia (seguimiento hasta la recaída) muestran que bupropión SR fue significativamente superior a placebo (p = 0,003) en relación con el retraso/prevención de las recaídas.

Al final del período de tratamiento de 44 semanas, un total del 52% de los pacientes tratados con placebo había sufrido una recaída. La incidencia de recaídas con bupropión SR fue sólo del 37% (p = 0,004) (Figura 7).

# Eficacia clínica de bupropión XR

Fue necesario realizar estudios adicionales para obtener la autorización de la formulación de bupropión de liberación prolongada en Europa; estos estudios se realizaron como estudios controlados con doble enmascaramiento frente a placebo con un control activo de venlafaxina (2 estudios) o frente a placebo (un estudio en pacientes ancianos). A petición de las agencias reguladoras se investigó una dosis diaria máxima de 300 mg en los estudios clínicos de depresión en Europa.

La justificación de esta recomendación de no utilizar dosis superiores a 300 mg fue que bupropión de liberación sostenida (Zyntabac®) ya estaba autorizado en Europa (a una dosis diaria máxima de 300 mg), así como las agencias reguladoras indicaron su preocupación por un riesgo aumentado de convulsiones dependiente de la dosis.



## COMPARACIÓN CON PLACEBO EN PACIENTES ANCIANOS

| Estudio | Dosis | N | Criterio de valoración principal | Duración |
|---|---|---|---|---|
| 130940 | Bupropión XR: 150-300 mg/día | 211 | Cambio desde el valor basal de la puntuación total de la escala MADRS en la semana 10 | 10 semanas |
| | Placebo | 207 | | |

El estudio 130940 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de dosis flexible, controlado y de 10 semanas en pacientes ambulatorios ancianos (edad ≥65 años) con depresión moderada a grave[78,79]. Los pacientes con una puntuación total de ≥18 en la escala HAM-D-17 y valores de ≥4 en la escala CGI-S (gravedad de la enfermedad) fueron seleccionados para su inclusión en el estudio. La dosis inicial de bupropión XR fue de 150 mg/día. Esta dosis se podía aumentar hasta 300 mg/día después de 4 semanas de tratamiento si no se observaba ninguna respuesta clínica. Las medidas de eficacia incluyeron las escalas MADRS y Clinical Global Impressions-Global Improvement (CGI-I). Los criterios de valoración relacionados con la salud incluyeron la Escala de discapacidad de Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS), el Cuestionario abreviado de disfrute y satisfacción con la calidad de vida (Short Form Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q-SF) y el Inventario de Motivación y Energía (Motivation and Energy Inventory, MEI).



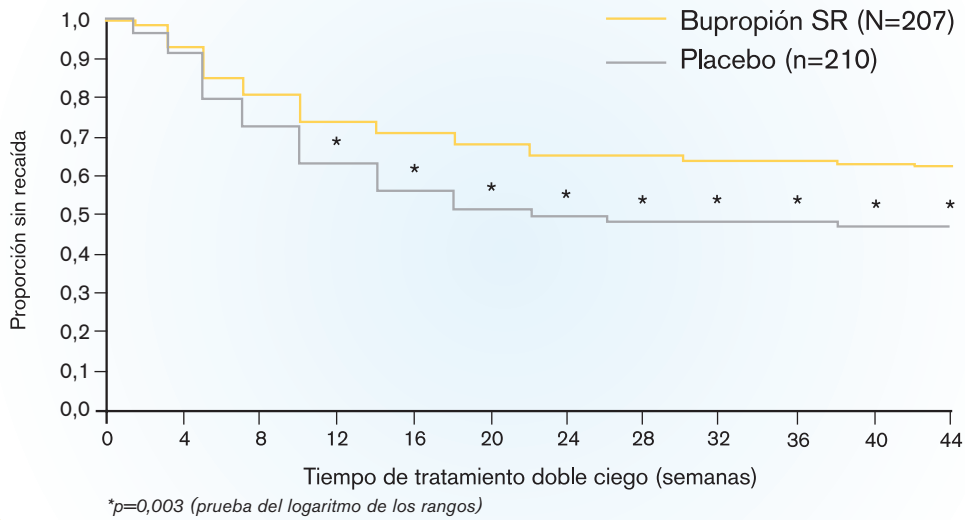



*Figura 7.*
*Curva de supervivencia para placebo y bupropión SR durante la fase doble enmascaramiento*[77]

Se demostró la eficacia antidepresiva significativa de bupropión XR en relación con placebo, mediante el cambio medio de la puntuación total de la escala MADRS desde la situación basal (-16,6 frente a 13, 6, respectivamente, casos observados [CO]) (p<0,001). El criterio de valoración principal definido por protocolo, el cambio medio de la puntuación total de la escala MADRS (UOA), no alcanzó significación estadística (p=0,085), debido en gran medida a los valores extremos observados en el estudio.

## ESTUDIO 130940: ANÁLISIS DEFINIDO EN EL PROTOCOLO (ANCOVA)

| Análisis | Tratamiento | N | n* | Cambio de la puntuación media de la escala MADRS | Diferencia respecto a placebo | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| UOA ITT | Placebo<br>Bupropión XR | 204<br>210 | 203<br>207 | -12,4<br>-13,9 | - 1,5 | 0,085 |
| CO ITT | Placebo<br>Bupropión XR | 204<br>210 | 160<br>164 | -13,6<br>-16,6 | -3,0 | <0,001 |
| UOA SP | Placebo<br>Bupropión XR | 204<br>210 | 149<br>159 | - 13,2<br>- 16,0 | -2,8 | 0,004 |

* número de pacientes incluidos en el análisis estadístico; UOA = última observación arrastrada; CO = casos observados; ITT = *población de intención de tratar; SP = población según protocolo*

El análisis de covariancia por rangos, que ajusta de forma más sólida los valores extremos que la prueba propuesta por el protocolo, mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de bupropión XR en comparación con placebo (p=0,033).

## ESTUDIO 130940: EVALUACIÓN MEDIANTE ANÁLISIS DE COVARIANCIA

| Análisis | Tratamiento | N | n* | Mediana del valor de la puntuación de la escala MADRS | Diferencia respecto a placebo | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Análisis de covariancia (UOA) | Placebo<br>Bupropión XR | 204<br>210 | 203<br>207 | -11,0<br>-15,0 | -4,0 | 0,033 |

Se demostró la eficacia antidepresiva significativa de bupropión XR, mediante el cambio medio respecto al valor basal en la tristeza referida (UOA y CO) (p≥0,02) y la proporción de pacientes que respondieron según las escalas MADRS y CGI (UOA y CO) (p≥0,02) (Figura 8). Además, en los análisis de evaluación de resultados de salud, se mostró que bupropión XR producía un efecto beneficioso significativo respecto a placebo para el deterioro funcional (puntuaciones total, laboral, social y familiar de la escala SDS), calidad de vida, puntuaciones de actividades generales y de bienestar, satisfacción con la vida y satisfacción con el fármaco en estudio (mediante la escala Q-LES-Q-SF).

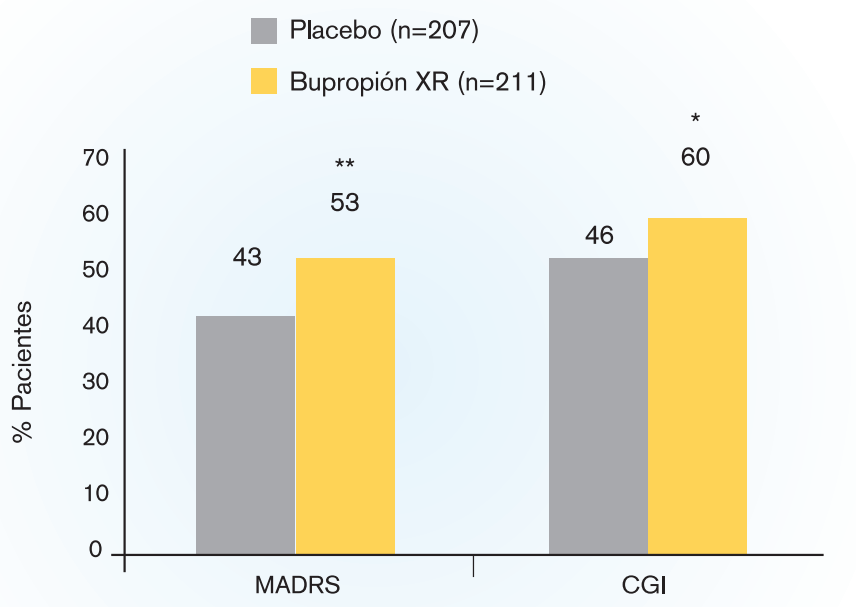
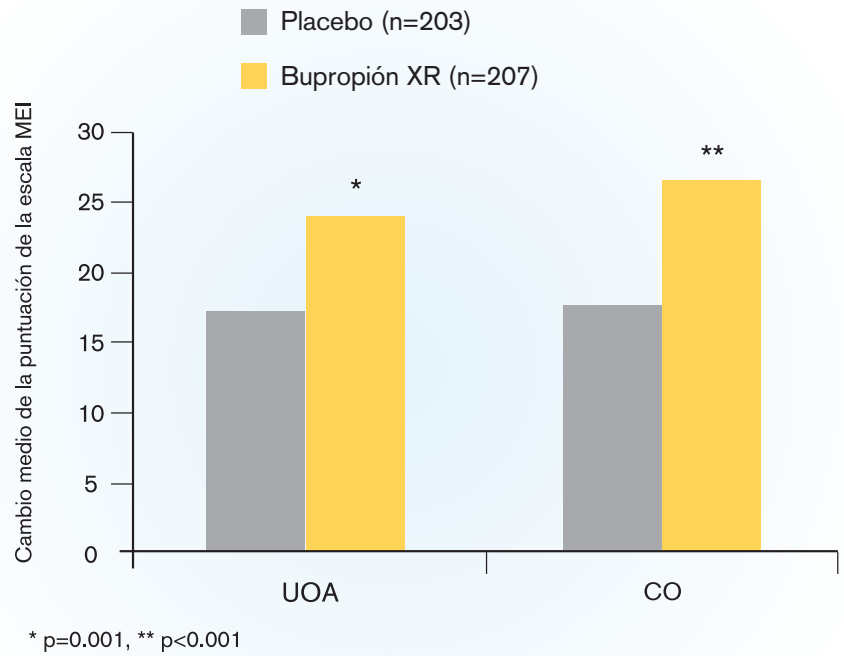



*Figura 8.*
*Tasa de pacientes que respondieron según la escala MADRS (pacientes con una reducción del ≥50% de la puntuación total de la escala HAM-D) y según la escala CGI-I (pacientes con mucha mejoría o muchísima mejoría) en la evaluación de UOA del estudio 130940*[79]

Bupropión XR produjo una mejoría significativa respecto a placebo (UOA y CO) en cuanto a la mejoría de la motivación y la energía, evaluados mediante el "Inventario de Motivación y Energía" (Motivation and Energy Inventory, MEI)[80] (Figura 9). Este instrumento se ha desarrollado para evaluar la energía física y psicológica y la motivación social.

Se demostró la eficacia antidepresiva significativa de bupropión XR respecto a placebo, lo que indica que es un fármaco eficaz para el tratamiento del TDM en pacientes ancianos.




*UOA = última observación arrastrada; CO = casos observados*

***Figura 9.***
***Mejoría de las puntuaciones de motivación y energía en pacientes ancianos[79]***

## COMPARACIÓN CON PLACEBO EN ESTUDIOS CON CONTROL ACTIVO DE VENLAFAXINA

Se comparó la seguridad y la eficacia de bupropión XR (150–300 mg/día) con placebo; también se incluyó un control activo: venlafaxina XR (75–150 mg/día), en dos estudios idénticos con doble enmascaramiento con una duración del tratamiento de 8 semanas[81,82].

Estos estudios no se diseñaron para detectar una diferencia de eficacia entre los tratamientos activos.

| Estudio | Dosis | N | Criterio de valoración principal | Duración |
|---|---|---|---|---|
| 101497 | Bupropión XR: 150-300 mg/día<br>Venlafaxina XR: 75-150 mg/día | 188<br>189 | Cambio desde el valor basal de la puntuación total de la escala MADRS en la semana 8 (UOA) | 8 semanas |
| 130939 | Bupropión XR: 150-300 mg/día<br>Venlafaxina XR: 75-150 mg/día | 204<br>198 | Cambio desde el valor basal de la puntuación total de la escala MADRS en la semana 8 (UOA) | 8 semanas |



En los estudios se incluyó a pacientes ambulatorios con un diagnóstico de episodio de DM (criterios del DSM-IV) y una puntuación en la escala HAM-D-17 de ≥18. El criterio de valoración principal fue el cambio respecto al valor basal de la puntuación total de la escala MADRS; otras variables de eficacia incluyeron la comparación de la proporción de pacientes que presentaron respuesta, de acuerdo con las escalas MADRS (reducción del ≥50% de la puntuación total) y CGI-I (mucha mejoría o muchísima mejoría), y de aquéllos en los que remitió la enfermedad, de acuerdo con la escala MADRS (puntuación total ≤11) al final del estudio.

En el estudio 101497, tanto bupropión XR como venlafaxina XR mostraron una separación estadísticamente significativa respecto a placebo en relación con el parámetro de eficacia principal: cambio medio respecto al valor basal de la escala MADRS (Figura 10).

En el estudio 130939, ambos tratamientos fueron numéricamente superiores a placebo, aunque bupropión XR no mostró una significación estadística respecto a placebo.

*Tabla 1. Estudios 101497 y 130939. Tasas de respuesta y remisión*

| | Estudio 101497 | | | Estudio 130939 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Bupropión XR | Venlafaxina XR | Placebo | Bupropión XR | Venlafaxina XR | Placebo |
| % respuesta | 57* | 65* | 46 | 57 | 66* | 49 |
| % remisión | 47* | 51* | 32 | 45 | 56* | 38 |



En el estudio 101497 también se demostró que bupropión XR y venlafaxina XR produjeron una proporción significativamente mayor de respuesta y remisión que placebo. En el estudio 130939, las tasas de respuesta y remisión fueron numéricamente mayores que las del placebo, pero sólo los resultados de venlafaxina XR fueron estadísticamente significativos.

Estos estudios no se diseñaron para detectar una diferencia entre los tratamientos activos.

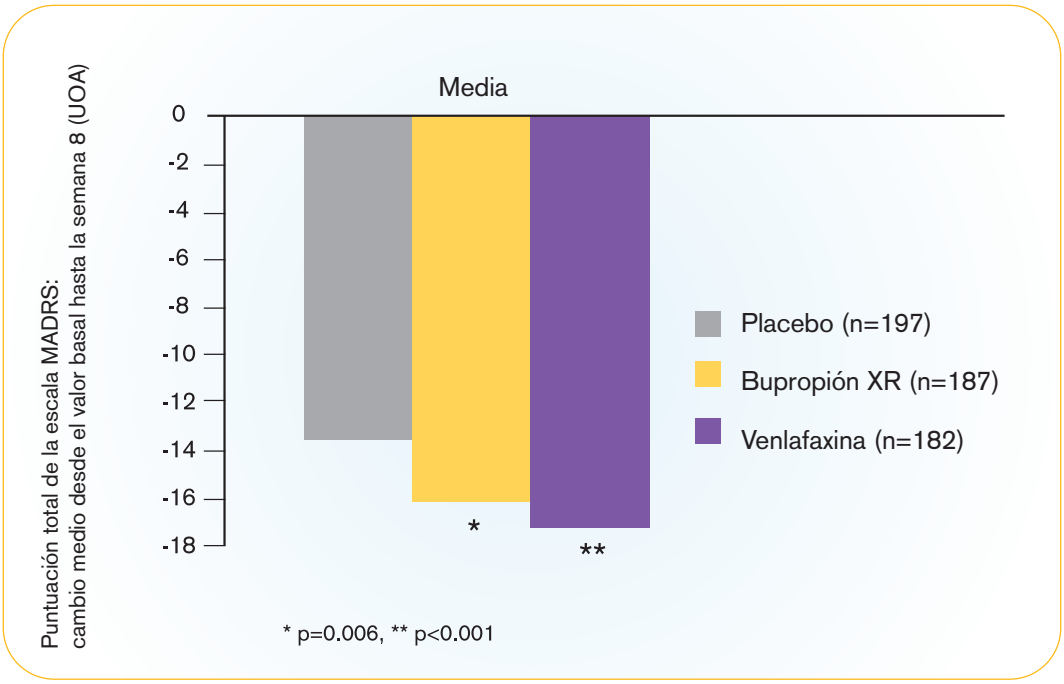



*Figura 10 Estudio 101497. Reducción de la puntuación media de la escala MADRS desde el valor inicial hasta la semana 8 o el final del estudio (análisis de UOA), adaptado de Thase y cols[81,82].*

# SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE BUPROPIÓN

## Acontecimientos adversos en estudios clínicos

Algunos pacientes en los siguientes análisis recibieron dosis de bupropión mayores que la dosis autorizada en España. La dosis diaria máxima en España es de 300 mg/día.

### A. COMPARACIONES CON ISRS (SERTRALINA, FLUOXETINA Y PAROXETINA) Y PLACEBO

Se combinaron datos de 7 estudios aleatorizados y con doble enmascaramiento que compararon bupropión (IR, SR) (n=732), con placebo (n=512) y con ISRS (fluoxetina, n=339; sertralina n=343; paroxetina n=49) en pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor, y se compararon los datos de tolerabilidad[60].



*Tabla 2. Incidencia (en %) de acontecimientos adversos comunicados por, al menos, el 10% de los pacientes de alguno de los grupos durante el tratamiento[57].*

| | Bupropión | ISRS combinados | Placebo |
|---|---|---|---|
| **Acontecimiento adverso** | N = 748 (%) | N = 758 (%) | N =524 (%) |
| Pacientes con AA | 81 | 83 | 77 |
| Cefalea | 31 | 29 | 27 |
| Sequedad de boca | 21 | 16 | 15 |
| Náuseas | 17 | 21 | 14 |
| Insomnio | 17 | 16 | 7 |
| Agitación | 10 | 7 | 9 |
| Diarrea | 8 | 18 | 12 |
| Somnolencia | 3 | 12 | 5 |

La diarrea y la somnolencia se produjeron con una frecuencia significativamente mayor con los ISRS (p < 0,001) y la sequedad de boca fue más frecuente con bupropión que con los ISRS (p = 0,007). Porcentajes idénticos de pacientes tratados con bupropión y con ISRS (7%) se retiraron debido a acontecimientos adversos.

## B. COMPARACIÓN DE BUPROPIÓN XR CON ESCITALOPRAM Y PLACEBO

Se aleatorizó a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) moderado-grave y función sexual normal a recibir bupropión XR (300-450 mg/día; n=276), escitalopram (10-20 mg/día; n=281) o placebo (n=273) durante 8 semanas, en 2 estudios clínicos con doble enmascaramiento de diseño idéntico[72]. Los datos se combinaron y se analizaron retrospectivamente.

***Tabla 3. % de acontecimientos adversos que se produjeron durante el tratamiento en ≥5% de pacientes en cualquier grupo de tratamiento y ≥1,5 veces más que con placebo o entre un grupo de tratamiento activo a otro[73].***



| | **Bupropión** 150-450 mg/día | **Escitalopram** 10-20 mg/día | **Placebo** |
|---|---|---|---|
| | N = 276 (%) | N = 281 (%) | N =273 (%) |
| Sequedad de boca | 22 | 13 | 11 |
| Cansancio | 4 | 14 | 6 |
| Insomnio | 14 | 10 | 8 |
| Estreñimiento | 9 | 3 | 6 |
| Somnolencia | 3 | 8 | 5 |
| Disminución del apetito | 5 | 6 | 4 |
| Nasofaringitas | 5 | 5 | 3 |
| Irritabilidad | 5 | 1 | 4 |
| Bostezos | <1 | 5 | 1 |

Los acontecimientos adversos comunicados en ≥5% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y que se notificaron con una frecuencia ≥1,5 veces mayor que con placebo o en un grupo de tratamiento activo frente al otro, se enumeran más arriba para el conjunto de datos combinados. Los acontecimientos adversos que cumplieron estos criterios para bupropión XR frente a placebo fueron: sequedad de boca, insomnio, estreñimiento y nasofaringitis. Para escitalopram frente a placebo, los acontecimientos adversos fueron: cansancio, somnolencia, disminución del apetito, nasofaringitis y bostezos.

## C. COMPARACIÓN DE BUPROPIÓN XR CON VENLAFAXINA XR

La Tabla 4 resume los datos del estudio 100368, en el que se aleatorizó a 348 pacientes ambulatorios adultos activos sexualmente a recibir bupropión XR (300-450 mg/día) o venlafaxina XR (150-225 mg/día) durante 12 semanas[74].

***Tabla 4. Acontecimientos adversos comunicados durante el tratamiento (notificados por ≥5% de los pacientes de cualquiera de los dos grupos durante la fase de tratamiento con una diferencia de ≥5 puntos porcentuales entre los tratamientos)[74].***

| | **Bupropión XR 150-450 mg/día** | **Venlafaxina XR 75-225 mg/día** |
|---|---|---|
| | **N = 168 (%)** | **N = 174 (%)** |
| **Acontecimiento adverso** | | |
| Sequedad de boca | 24 | 29 |
| Náuseas | 15 | 26 |
| Nasofaringitis | 10 | 5 |
| Diarrea | 5 | 10 |
| Disminución del apetito | 4 | 9 |
| Somnolencia | 1 | 7 |
| Sedación | 1 | 6 |
| Bostezos | 0 | 7 |

Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron a la interrupción prematura en el grupo de venlafaxina XR fueron insomnio (3%), náuseas (2%), cefalea (2%) y temblor (2%). En el grupo de bupropión XR, el mareo (1%) y la ansiedad (1%) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron a la interrupción prematura.

## D. BUPROPIÓN SR EN LA PREVENCIÓN DE RECAÍDAS (ESTUDIO A LARGO PLAZO DE 1 AÑO)

En la fase abierta de 8 semanas del estudio de prevención de las recaídas[77], la cefalea fue el acontecimiento adverso más frecuente y la refirió el 28% de los pacientes; otros acontecimientos adversos frecuentes fueron sequedad de boca (26%), insomnio (16%) y náuseas (13%). En la Tabla 5 se resumen los acontecimientos adversos que se comunicaron por el 5% o más de los pacientes en la fase doble enmascaramiento.

*Tabla 5. Acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento (referidos por al menos el 5% de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en la fase doble ciego)[77].*



| | Placebo-doble ciego | Bupropión SR 300 mg/día-doble ciego |
|---|---|---|
| | N = 213 (%) | N = 210 (%) |
| **Acontecimiento adverso** | | |
| Cefalea | 13 | 16 |
| Infección | 5 | 10 |
| Rinitis | 4 | 7 |
| Diarrea | 5 | 1 |
| Dispepsia | 3 | 5 |
| Síndrome gripal | 4 | 5 |
| Lesión accidental | 3 | 5 |
| Infección urinaria | 0 | 5 |

Tanto en la fase abierta como en la fase doble enmascaramiento no hubo cambios clínicamente importantes de los valores de los análisis hematológicos ni de bioquímica clínica.

En la semana 8 del estudio, los pacientes de la fase abierta no habían presentado prácticamente ninguna modificación respecto al valor basal ni la presión arterial sistólica (-0,0 mm Hg) ni diastólica (+ 0,3 mm Hg). La modificación de la presión arterial sistólica en la semana 44 de doble enmascaramiento fue un aumento medio de 2,1 mm Hg en el grupo de placebo y una disminución media de 1,1 mm Hg en el grupo de bupropión SR. La modificación de la presión arterial diastólica en la semana 44 de doble enmascaramiento fue un aumento medio de 1,6 mm Hg en el grupo de placebo y una disminución mínima de 1,1 mm Hg en el grupo de bupropión SR. No se consideró que ninguna de estas modificaciones fuera clínicamente importante. En la fase abierta se observó un aumento medio de la frecuencia del pulso de 2,4 latidos por minuto en la semana 8. En la fase de doble enmascaramiento, los cambios medios de la frecuencia del pulso en el grupo del placebo variaron desde -0,9 latidos por minuto hasta +2,2 latidos por minuto; los cambios medios de la frecuencia del pulso en el grupo de bupropión SR fueron desde 0,8 latidos por minuto hasta 4,2 latidos por minuto.



No se consideró que ninguno de estos cambios fuera clínicamente importante.

Los resultados de seguridad de este estudio de prevención de recaídas a 1 año no difirieron significativamente de los de estudios anteriores a corto plazo que indican que bupropión SR se tolera en general bien en el tratamiento de la depresión[28,66,68-72].

## E. EFECTOS ADVERSOS DESCRITOS EN LA FICHA TÉCNICA DE ELONTRIL®

El antidepresivo bupropión ha estado disponible desde 1989. Por lo tanto, se dispone de experiencia sobre su tolerabilidad no sólo en los estudios clínicos sino también por muchos años de uso clínico. Más abajo se muestran los efectos adversos frecuentes (≥1%-10% de los pacientes) y muy frecuentes (≥1/10) de bupropión.

Según la ficha técnica de Elontril®[61], los siguientes efectos adversos son frecuentes:

- Reacciones de hipersensibilidad como urticaria.
- Anorexia.
- Agitación, ansiedad.
- Temblor, mareo, trastornos del gusto.
- Trastorno visual.
- Acúfenos.
- Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubefacción.
- Dolor abdominal, estreñimiento.
- Exantema, prurito, sudoración.
- Fiebre, dolor torácico, astenia.

Según la ficha técnica de Elontril®[61], los siguientes efectos adversos son muy frecuentes:

- Insomnio.
- Cefalea.
- Sequedad de boca, trastornos digestivos como náuseas y vómitos.



# Otros acontecimientos adversos

## DISFUNCIÓN SEXUAL

Se sabe que con frecuencia se produce disfunción sexual con antidepresivos serotoninérgicos como los ISRS y los IRSN. En la literatura se cita una incidencia del 53% al 73% para los ISRS y para venlafaxina[83], los varones se ven afectados con más frecuencia (62%) que las mujeres (57%), aunque la disfunción sexual es más grave en las mujeres.

Aproximadamente el 40% de los pacientes señalan que la disfunción sexual es difícil de tolerar. Se han comparado los efectos de bupropión y de los ISRS (escitalopram, paroxetina, fluoxetina y sertralina) y de venlafaxina, sobre la función sexual en varios estudios clínicos controlados con doble enmascaramiento.

## COMPARACIÓN DE BUPROPIÓN SR CON LOS ISRS

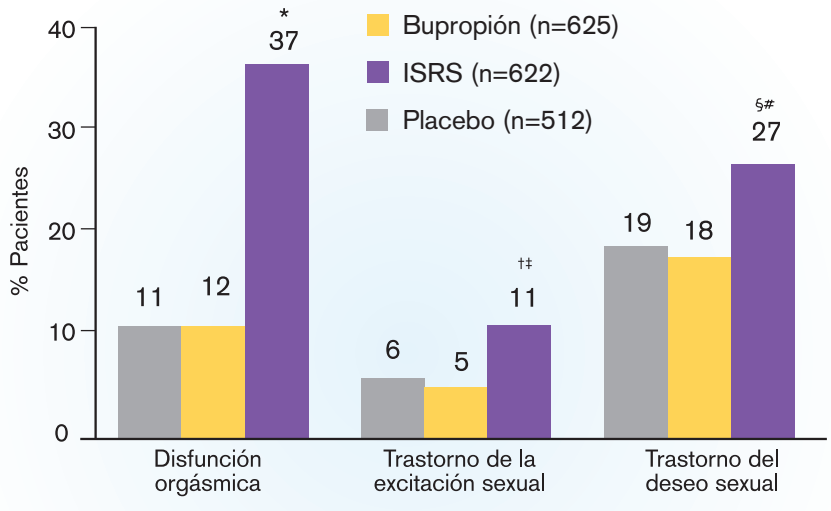
Un total de 1759 pacientes participó en 5 estudios (estudios 209, 4001, 4002, 4006 y 4007) en los que se evaluó formalmente la disfunción sexual (bupropión SR, n=625; sertralina y fluoxetina, n=622; y placebo n=512)[57].

Con la excepción del estudio 209 (dosis máxima 300 mg/día), la dosis diaria se podía ajustar hasta 400 mg (Figura 11).

El tratamiento con ISRS dio lugar a tasas de disfunción orgásmica y de trastorno de la excitación sexual significativamente mayores que con bupropión SR y con placebo. Además, no hubo ninguna diferencia estadística entre bupropión SR y placebo en relación con la disfunción orgásmica y el trastorno de la excitación sexual. La incidencia de trastorno del deseo sexual en la semana 8 fue significativamente mayor en el grupo de ISRS (27%) que en los grupos de tratamiento con bupropión SR (18%) y con placebo (19%).

Se analizó la disfunción sexual en dos estudios controlados con placebo que compararon bupropión XR con escitalopram[73].






Algunos pacientes de este análisis recibieron dosis de bupropión superiores a la dosis autorizada en España

* p<0,01 incidencia significativamente mayor con ISRS que con bupropión SR y placebo

† p<0,01 ISRS vs. placebo; ‡ p<0,001 ISRS vs. bupropión SR

§ p<0,05 ISRS vs. placebo; # p<0,001 ISRS vs. bupropión SR

*Figura 11. Incidencia de disfunción sexual en los grupos tratados con bupropión SR, ISRS y placebo: Metanálisis de 5 estudios clínicos[57].*

En ambos estudios, pacientes ambulatorios con TDM de moderado a grave y función sexual normal recibieron bupropión XR (300-450 mg/día) o escitalopram (10-20 mg/día) durante 8 semanas.

Tanto en los estudios individuales como en los estudios combinados, la incidencia de disfunción orgásmica en la semana 8 y la incidencia de deterioro de la función sexual al final del período de tratamiento, fueron menores (diferencia estadísticamente significativa) con bupropión XR que con escitalopram, y no fueron estadísticamente diferentes entre bupropión XR y placebo.

Los porcentajes de pacientes con disfunción orgásmica en la semana 8 en el estudio 1 y 2 fueron del 13% y el 16% con bupropión XR, del 32% y el 29% con escitalopram y del 11% y el 8% con placebo.

En un estudio más pequeño comparativo de bupropión (150-300 mg/día) con paroxetina (20-40 mg/día) no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos en las evaluaciones de función sexual a lo largo del tiempo en mujeres; sin embargo, los varones tratados con paroxetina refirieron empeoramiento de la función sexual, mientras que bupropión SR no alteró significativamente la función sexual[69].



## COMPARACIÓN DE BUPROPIÓN XR CON VENLAFAXINA XR

En el estudio con doble enmascaramiento 100368 se comparó bupropión XR (150-450 mg/día) con venlafaxina XR (75-225 mg/día) durante 12 semanas. Se incluyó a pacientes con episodios de DM que eran sexualmente activos a pesar de la enfermedad. No hubo modificaciones de las puntuaciones totales del cuestionario de cambios de la función sexual (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) durante el tratamiento con bupropión XR; sin embargo, estas puntuaciones empeoraron significativamente en el grupo de venlafaxina[74] (Figura 12).

En esta población de pacientes (es decir, pacientes ambulatorios relativamente jóvenes y activos sexualmente), bupropión XR tuvo un perfil de efectos adversos sexuales significativamente más favorable que el de venlafaxina XR.

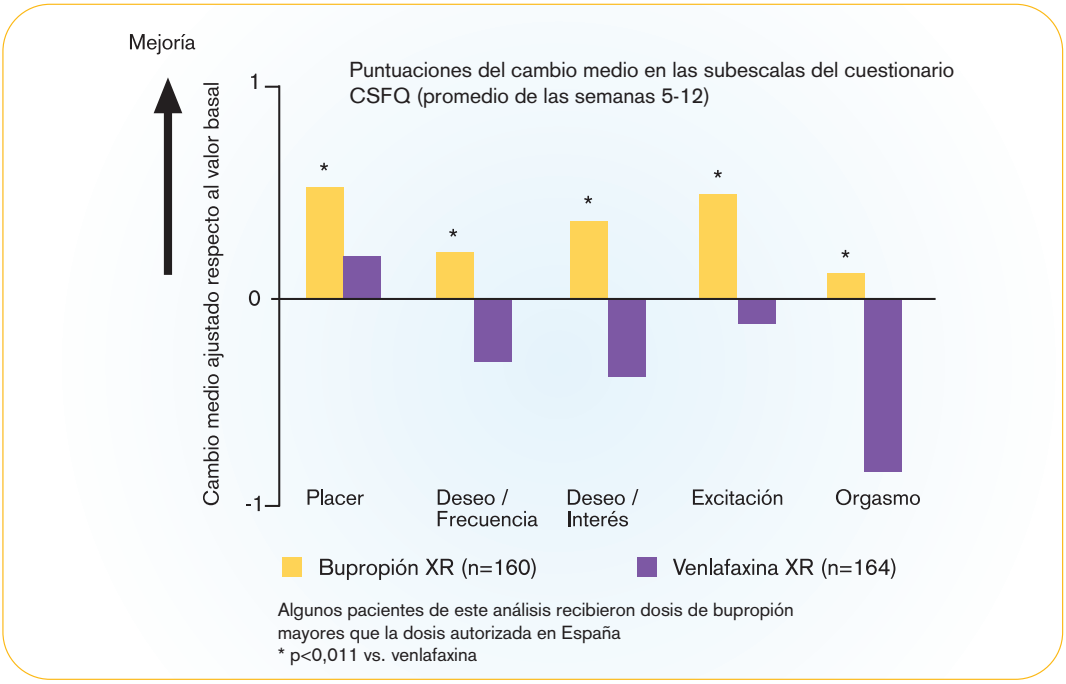



*Figura 12. Cuestionario de cambios de la función sexual, adaptado de Thase y cols[74].*



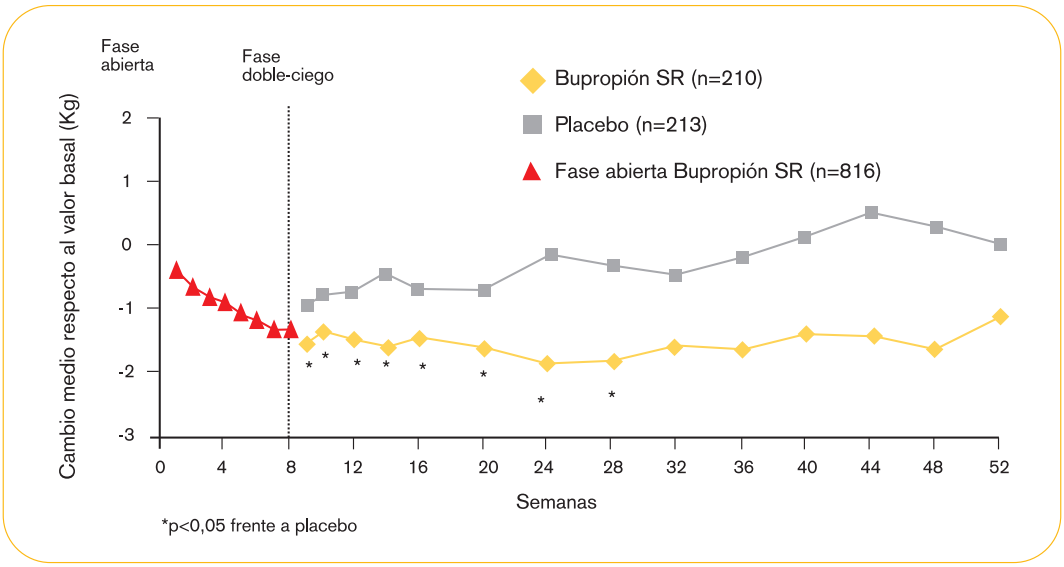



*Figura 13. Cambios medios del peso corporal en la fase abierta y en la fase de doble enmascaramiento del estudio a largo plazo 4004, adaptado de Croft H y cols[85].*

## AUMENTO DE PESO

Se ha observado aumento de peso con los antidepresivos con efectos serotoninérgicos o antihistaminérgicos[84]. Bupropión no tiene afinidad por estos receptores y no produce aumento de peso; por el contrario, hay una tendencia hacia una pequeña pérdida de peso (aproximadamente 1,5 kg).

Además de analizar el riesgo de recaída con bupropión, otro objetivo (véase "Bupropión en la prevención de las recaídas") del estudio 4004 fue registrar el cambio del peso corporal durante 52 semanas de tratamiento con bupropión[77,85]. Este estudio mostró que la disminución del peso durante este período de tratamiento a largo plazo fue solamente ligera y dependía del IMC (índice de masa corporal) inicial (Figura 13); es decir, cuanto mayor era el IMC, mayor era la disminución del peso corporal. Al final del estudio los cambios medios del peso en los pacientes tratados con bupropión fueron los siguientes: IMC < 22, -0,1 kg; IMC 22-26, -0,6 kg; IMC ≥27, -1,4 kg; IMC ≥30, -2,4 kg.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el peso corporal entre bupropión SR y placebo entre las semanas 32-52.



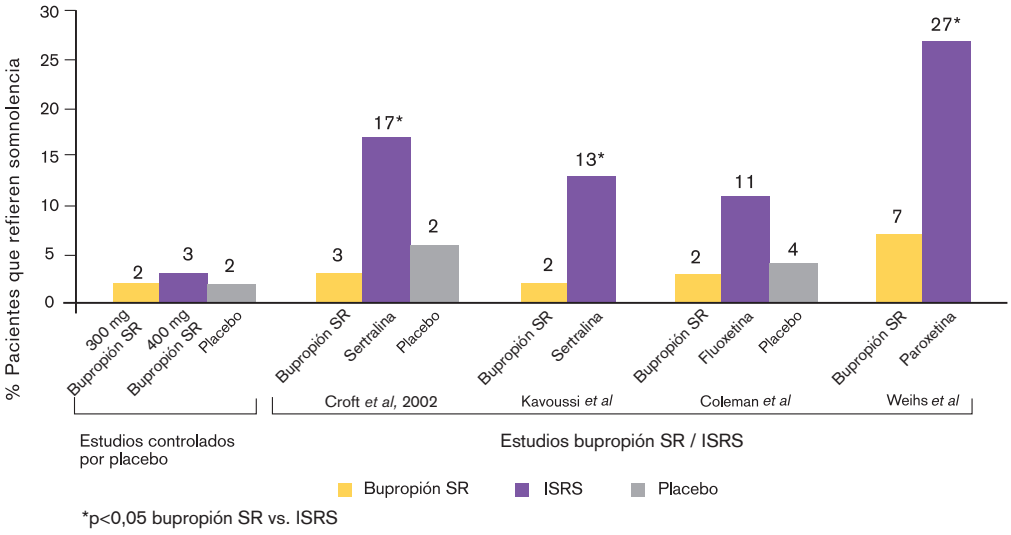
## CANSANCIO/SOMNOLENCIA DIURNOS

La somnolencia es un efecto adverso de los antidepresivos que probablemente esté mediado por los receptores de histamina y 5-HT2. La incidencia de somnolencia aumenta con los antidepresivos que tienen actividad antihistaminérgica y serotoninérgica[64]. En estudios clínicos con ISRS, el cansancio diurno no sólo es un efecto adverso frecuente, sino que también es uno de los síntomas residuales más frecuentes después de un tratamiento por lo demás eficaz con ISRS[86]. Es decir, la somnolencia/cansancio diurno es uno de los síntomas que con frecuencia no mejora adecuadamente cuando otros síntomas sí lo hacen.

En estudios con bupropión, la incidencia de somnolencia (2%-7%) fue tan baja como con placebo (2%-6%) y significativamente menor que con los ISRS (11%–27%) (Figura 14).

Debido al diferente mecanismo de acción de bupropión no es sorprendente que el perfil de tolerabilidad sea diferente al de los ISRS/IRSN. Bupropión es un IRND y, al contrario que los ISRS/IRSN, no tiene efectos serotoninérgicos clínicamente significativos ni actividad sobre otros receptores postsinápticos. Se ha demostrado que bupropión produce una menor incidencia de efectos adversos sexuales en comparación con los ISRS y con el IRSN, venlafaxina, y una menor incidencia de somnolencia en comparación con los ISRS. Además, bupropión no se asocia a un cambio de peso clínicamente significativo. Sin embargo, cabe esperar que se produzcan efectos adversos noradrenérgicos/dopaminérgicos con la utilización de bupropión como sequedad de boca, náuseas e insomnio, dolor abdominal, agitación, temblor y sudoración[87].

*Figura 14. Incidencia de somnolencia en estudios que comparan bupropión SR con los ISRS[67].*



# POSOLOGÍA

En los estudios clínicos no se encontró una relación dosis-efecto clara.

La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día. Si no hay mejoría después de 4 semanas, se puede aumentar la dosis hasta 300 mg una vez al día. Al igual que con otros antidepresivos, se puede esperar el inicio del efecto 14 días después del inicio del tratamiento, y el efecto antidepresivo completo puede no ser evidente hasta varias semanas después del inicio del tratamiento.

Para reducir el riesgo de recaída, la OMS recomienda mantener el tratamiento durante al menos 6 semanas después de la recuperación.

El insomnio es un efecto adverso frecuente (con frecuencia transitorio) de bupropión. Por lo tanto, se recomienda tomar bupropión durante el día (es decir, por la mañana) y no por la noche.



## CAMBIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE ESTÁN TOMANDO COMPRIMIDOS DE BUPROPIÓN SR PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Cuando se cambia a los pacientes que están tomando comprimidos de bupropión de liberación sostenida, que se toman dos veces al día, a los comprimidos de bupropión XR, se debe mantener la dosis diaria total.

## NIÑOS Y ADOLESCENTES

No se ha establecido la eficacia y la tolerabilidad de bupropión en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de bupropión en este grupo.

El tratamiento con antidepresivos se asocia a aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y con otros trastornos psiquiátricos.

## PACIENTES ANCIANOS

Hay resultados no concluyentes sobre la eficacia en pacientes ancianos. En estudios clínicos se trató a los pacientes ancianos con la misma pauta posológica que a los pacientes más jóvenes.

No se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos ancianos.

## UTILIZACIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Bupropión XR está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave.
Bupropión se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Debido al aumento de la variabilidad farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día. Se debe monitorizar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática para detectar posibles efectos adversos (p. ej., insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que podrían indicar concentraciones elevadas del fármaco o de sus metabolitos.



## UTILIZACIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

La dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día, ya que en estos pacientes bupropión y sus metabolitos pueden acumularse más de lo habitual. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar posibles efectos adversos (p. ej., insomnio, sequedad de boca convulsiones) que podrían indicar concentraciones elevadas del fármaco o de sus metabolitos.

## DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Aunque no se han observado síntomas de discontinuación (como episodios notificados espontáneamente más que con escalas de puntuación de la medicación en estudios clínicos con bupropión), se puede considerar un período de reducción progresiva. Bupropión inhibe selectivamente la recaptación neuronal de catecolaminas y no se puede descartar un efecto de rebote ni síntomas de discontinuación.

## SOBREDOSIS

Se han descrito sobredosis agudas que superaron la dosis terapéutica máxima en 10 veces. Además de los efectos adversos ya enumerados, la sobredosis produjo síntomas como somnolencia, pérdida de consciencia y/o cambios electrocardiográficos (ECG) como trastornos de la conducción (p. ej., ensanchamiento del complejo QRS), arritmias y taquicardia. También ha habido informes de prolongación del intervalo QTc. Esto generalmente se asoció a ensanchamiento del complejo QRS y aumento de la frecuencia cardíaca.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperó sin secuelas, en casos infrecuentes se ha descrito la muerte asociada a una sobredosis de bupropión en pacientes que ingirieron grandes cantidades de medicación.

### TRATAMIENTO

En caso de sobredosis se recomienda el ingreso hospitalario. Se debe monitorizar el ECG y constantes vitales.

Se debe asegurar la vía aérea, una oxigenación y una ventilación adecuadas. Puede estar indicado el lavado gástrico si se realiza poco después de la ingestión. También se recomienda la administración de carbón activado. No hay ningún antídoto conocido para bupropión.

# CONTRAINDICACIONES

- Elontril® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a cualquiera de los otros componentes.
- Elontril® está contraindicado en pacientes que tomen cualquier otro fármaco que contenga bupropión, porque la incidencia de convulsiones depende de la dosis.
- Elontril® está contraindicado en pacientes con un trastorno por convulsiones actual o con antecedentes de convulsiones.
- Elontril® está contraindicado en pacientes con un tumor conocido del sistema nervioso central.
- Elontril® está contraindicado en pacientes que, en cualquier momento durante el tratamiento, experimenten una abstinencia súbita del alcohol o de cualquier fármaco que se asocie a riesgo de convulsiones durante su abstinencia (en particular benzodiazepinas y fármacos similares a benzodiazepinas).
- Elontril® está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave.
- Elontril® está contraindicado en pacientes con un diagnóstico actual o anterior de bulimia o anorexia nerviosa.
- Está contraindicada la utilización simultánea de Elontril® y de inhibidores de la monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO o IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de los IMAO irreversibles y el inicio del tratamiento con Elontril®. Para los IMAO reversibles es suficiente un período de 24 horas.

# ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

## Convulsiones

No se debe superar la dosis recomendada de los comprimidos de bupropión de liberación controlada porque bupropión se asocia a un riesgo de convulsiones relacionado con la dosis. La incidencia global de convulsiones asociadas a los comprimidos de Elontril® fue de aproximadamente el 0,1 % en estudios clínicos con dosis de hasta 450 mg/día.

Hay aumento del riesgo de aparición de convulsiones si se utiliza Elontril® en presencia de factores de riesgo predisponentes que reducen el umbral de convulsiones.

Por lo tanto, se debe utilizar con precaución Elontril® en pacientes con uno o más de los factores de riesgo predisponentes a una reducción del umbral de convulsiones.



Se debe explorar a todos los pacientes para detectar posibles factores de riesgo predisponentes, como:

- Administración simultánea de otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej., antipsicóticos, antidepresivos, antipalúdicos, tramadol, teofilina, corticoides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes).
- Abuso de alcohol.
- Antecedentes de traumatismo craneal.
- Diabetes, tratada con hipoglucemiantes orales o con insulina.
- Tratamiento con estimulantes o supresores del apetito.

Los pacientes que presenten una convulsión durante el tratamiento con Elontril® deben dejar de tomar bupropión y no deben volver a tomarlo.

# Interacciones

La concentración plasmática de bupropión o de sus metabolitos se puede alterar por interacciones farmacocinéticas, y esto puede aumentar la posibilidad de efectos adversos (p. ej., sequedad de boca, insomnio, convulsiones). Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administre bupropión al mismo tiempo que fármacos que pueden inhibir o inducir el metabolismo de éste.

Bupropión inhibe el metabolismo mediado por la isoenzima 2D6 del citocromo P450.

Se recomienda tener precaución cuando se administren simultáneamente fármacos que sean metabolizados por esta enzima, especialmente los que tengan un margen terapéutico estrecho.



# Trastornos neuropsiquiátricos

## SUICIDIO/IDEACIÓN SUICIDA

La depresión se asocia a un aumento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio, y este riesgo continúa hasta que se produce una remisión significativa. Como puede no haber mejoría en las primeras semanas de tratamiento, o después de las mismas, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca la mejoría. Esto es especialmente importante al inicio del tratamiento o cuando se ajuste, se aumente o se reduzca la dosis. En general, la experiencia clínica con todos los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de una mejoría.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida o de ideación suicida, los adultos jóvenes y los pacientes con riesgo grave de suicidio antes del tratamiento tienen mayor riesgo de ideación suicida y de intento de suicidio. Por lo tanto, se les debe monitorizar con una precaución especial durante el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar para detectar la aparición de ideación suicida, comportamiento suicida o intención de autolesionarse, y deben solicitar consejo médico inmediatamente si aparecen estos síntomas. Se debe ser consciente de que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos se puede deber tanto a la enfermedad subyacente como al tratamiento médico.

Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico en los pacientes que muestren ideación suicida y comportamiento suicida, o de forma alternativa se debe considerar la posibilidad de retirar el tratamiento. Esto se debe aplicar particularmente cuando los síntomas sean graves, cuando aparezcan de forma súbita o cuando no hayan estado presentes previamente en el paciente.

## SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS, INCLUYENDO EPISODIOS MANÍACOS Y TRASTORNO BIPOLAR

Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se han observado síntomas psicóticos y maníacos predominantemente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, un episodio de depresión mayor puede ser el primer síntoma de un trastorno bipolar. Generalmente se supone (aunque todavía no se ha establecido en estudios controlados que el tratamiento de tales episodios) con un antidepresivo solo aumenta la probabilidad de aparición de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de presentar un trastorno bipolar.

Datos clínicos escasos sobre la administración de bupropión combinado con estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar indican que la incidencia de viraje a manía (tasa de “viraje”) es baja. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo se debe explorar correctamente a los pacientes para determinar si hay riesgo de aparición de un trastorno bipolar. Esta exploración debe incluir una historia psiquiátrica completa, que debe incluir los antecedentes familiares, en relación con el suicidio, el trastorno bipolar y la depresión.

Datos en el animal indican la posibilidad de abuso. Sin embargo, la experiencia clínica extensa y los estudios sobre la posibilidad de abuso en seres humanos señalan que bupropión tiene un bajo potencial de abuso.

La experiencia clínica con bupropión en pacientes sometidos a terapia electroconvulsivante (TEC) es escasa. Se recomienda tener precaución en el tratamiento de pacientes que tomen bupropión y que sean sometidos simultáneamente a TEC.

## HIPERSENSIBILIDAD

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con bupropión si el paciente presenta una reacción de hipersensibilidad. El médico responsable debe ser consciente de que los síntomas pueden continuar o reaparecer después de la interrupción de bupropión; por lo tanto, se debe administrar un tratamiento sintomático durante un tiempo suficiente (al menos una semana). Los síntomas típicos incluyen exantema, prurito, urticaria o dolor torácico; sin embargo, las reacciones más graves también pueden incluir angioedema, disnea/broncoespasmo, choque anafiláctico, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. También se han observado artralgias, mialgias y fiebre asociada a exantema y a otros síntomas. Estos datos indican una reacción de hipersensibilidad retardada. En la mayoría de los pacientes los síntomas mejoraron después de interrumpir bupropión y de iniciar el tratamiento con antihistamínicos o corticoides, y desaparecieron completamente después de poco tiempo.



## TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Hay una experiencia clínica escasa sobre la utilización de bupropión en el tratamiento de la depresión en pacientes con trastornos vasculares. Por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Sin embargo, bupropión fue en general bien tolerado por pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica en estudios de deshabituación del tabaco.

## PRESIÓN ARTERIAL

Se ha observado que bupropión no produce un aumento significativo de la presión arterial en pacientes sin depresión que tienen hipertensión de grado I.

Sin embargo, se han descrito casos de aumento de la presión arterial durante su uso clínico, y algunos de ellos fueron graves y precisaron de tratamiento inmediato, tanto en pacientes con hipertensión previa como sin ella.

Al comienzo del tratamiento se debe determinar la cifra basal de la presión arterial y se debe revisar posteriormente, especialmente en pacientes con hipertensión previa. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente importante se debe considerar la interrupción de bupropión.

La administración simultánea de bupropión y de un sistema para la administración transdérmica de nicotina puede producir un aumento de la presión arterial.

## EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el SNC, bupropión puede afectar a la capacidad de realizar actividades que precisan juicio y capacidades motoras y cognitivas.

Por lo tanto, los pacientes deben tener precaución si quieren conducir o manejar maquinaria, salvo que estén seguros de que bupropión no tiene un efecto negativo sobre estas capacidades.



## GESTACIÓN Y LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de la administración de bupropión durante la gestación.

En un estudio retrospectivo, el número de malformaciones congénitas o cardiovasculares en los recién nacidos de más de 1000 mujeres que habían tomado bupropión en el primer trimestre no fue mayor que el que se observó en hijos de mujeres que habían utilizado otros antidepresivos.

Una evaluación de estudios en el animal no mostró datos de efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el desarrollo del embrión y del feto, el curso de la gestación ni el desarrollo perinatal o postnatal.

La concentración sanguínea del fármaco en estudios en el animal se correspondió con la que se alcanzó en seres humanos a la dosis máxima recomendada. Se desconocen los posibles riesgos para los seres humanos. Sólo se debe considerar la utilización de bupropión durante la gestación si los beneficios esperados son mayores que el posible riesgo.

Como bupropión y sus metabolitos pasan a la leche materna, se debe recomendar a las madres que no amamanten mientras tomen bupropión.

# ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE BUPROPIÓN XR CON OTROS MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN BUPROPIÓN

Elontril® (bupropión hidrocloruro, comprimidos de liberación modificada) es un medicamento de administración una vez al día para el tratamiento de Episodios Depresión Mayor.

Debe diferenciarse de los comprimidos de bupropión de liberación sostenida, que están disponibles en Europa como:

Wellbutrin SR (no en España), medicamento administrado 2 veces al día para los episodios de Depresión Mayor.

Zyntabac® (comercializado por GlaxoSmithKline, S.A.) y Quomem® (comercializado por SmithKline Beecham Farma, S.A.), indicados para dejar de fumar, conjuntamente con un apoyo emocional, en pacientes con dependencia a la nicotina.



Elontril®, Zyntabac® y Quomem® contienen el mismo principio activo (bupropión hidrocloruro) y no deber ser administrados conjuntamente, ya que se aumenta el riesgo de aparición de convulsiones. Los comprimidos de Elontril® deben tragarse enteros y no triturarse ni masticarse. La dosis máxima de Elontril® no debe ser superada.

Por lo tanto, se deben distinguir entre sí estas diferentes formulaciones. Estos productos no son intercambiables y NO se deben utilizar juntos en el mismo paciente debido al aumento del riesgo de efectos adversos.

Elontril® es la única formulación de hidrocloruro de bupropión de administración única diaria disponible para el tratamiento de la depresión mayor. La exclusiva formulación en matriz de los comprimidos de Elontril® precisa que se ingieran enteros y que no se aplasten ni se mastiquen.

# INFORMACIÓN CLÍNICA ADICIONAL

En la sección siguiente se da información clínica adicional, que tiene como objetivo complementar la que ya se ha suministrado y ofrecer unas indicaciones orientativas cuando sea posible. No tiene como objetivo ofrecer recomendaciones formales para la administración de este producto de una forma no compatible con su ficha técnica autorizada. GSK recomienda la utilización de sus productos cumpliendo estrictamente la ficha técnica autorizada en cada país.

## Efectos de bupropión sobre la ansiedad

Elontril® no está indicado para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.



Bupropión tiene una eficacia comparable a sertralina en la reducción de la puntuación de la escala HAM-A en pacientes con ansiedad relacionada con la depresión[88,89].

Se ha observado que la incidencia de acontecimientos adversos de ansiedad es similar para bupropión y sertralina (el 7% y el 10%)[28].

## Administración simultánea de Elontril® y otros antidepresivos

Está contraindicada la utilización simultánea de Elontril® y de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). El tratamiento con bupropión no se debe iniciar durante al menos 14 días después que la retirada de un inhibidor irreversible de la MAO (p. ej., fenelzina, tranilcipromina) o 24 horas por lo menos después de la retirada de un inhibidor reversible de la MAO (p. ej., moclobemida).

El tratamiento simultáneo con fármacos con margen terapéutico estrecho que sean metabolizados predominantemente por la isoenzima CYP2D6 se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo de dosis del fármaco coadministrado. Estos fármacos incluyen antidepresivos como desipramina, imipramina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina y sertralina. Si el paciente está recibiendo uno de estos fármacos cuando se inicia el tratamiento con bupropión, se debe considerar reducir la dosis del fármaco que está recibiendo el paciente. En este caso se debe sopesar el efecto beneficioso del tratamiento con bupropión contra los posibles riesgos.

Aunque citalopram no es metabolizado principalmente por CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó la $C_{max}$ y el ABC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente.

Un estudio estadounidense recientemente realizado (STAR*D) con 565 pacientes que presentaban depresión mayor no psicótica, evaluó la administración conjunta de bupropión SR con un ISRS (citalopram) durante un periodo de hasta 14 semanas. El estudio concluye que la potenciación con bupropión SR parece ser de utilidad, con ventajas de tolerabilidad sobre el otro fármaco (buspirona)[90].
La dosis total de bupropión SR utilizado por algunos pacientes en este estudio fue superior a la aprobada para Elontril® en España.



# Cambio de otros antidepresivos a Elontril®

La información que se muestra NO tiene como objetivo ofrecer recomendaciones para la administración de Elontril®, de los ISRS o de los IRSN fuera de su ficha técnica. No hay directrices específicas para cambiar los ISRS o los IRSN. No se han realizado estudios clínicos específicos que comparen diferentes regímenes de cambio desde los ISRS o los IRSN a Elontril®.

Sin embargo, en un estudio estadounidense recientemente realizado (STAR*D) con 727 pacientes que presentaban depresión mayor no psicótica, se evaluó el cambio a bupropión SR hasta 14 semanas, si no había alcanzado la remisión, o tolerado

un tratamiento previo con un ISRS (citalopram). En este estudio, los 239 pacientes aleatorizados a bupropión SR, comenzaron el tratamiento de inmediato (150 mg al día) y sin reducir progresivamente citalopram (se suspendió bruscamente). El estudio concluye que bupropión SR es una opción razonable para estos pacientes[91].
Las dosis diarias totales de bupropión SR utilizadas por algunos pacientes en este estudio fueron superiores a las aprobadas para ElontrilR en España.

Se recomienda realizar el cambio de acuerdo con la información correspondiente para la prescripción para cada uno de los productos, y basándose en la respuesta clínica individual. Sin embargo, parecería razonable, cuando sea clínicamente factible, considerar un período de reposo farmacológico de 5 semividas entre la interrupción del ISRS o del IRSN y el inicio de Elontril® como precaución contra la posible aparición de interacciones farmacológicas o el teórico aumento del riesgo de crisis por la combinación de los fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

## Efecto de bupropión sobre la ideación y el comportamiento suicidas en adultos



La depresión se asocia a un aumento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio; este riesgo continúa hasta que se produce una remisión significativa. Puede no producirse una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, y se debe vigilar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca esa mejoría, especialmente al comienzo del tratamiento, o en el momento de un cambio de dosis, ya sea a aumento o reducción. GSK ha realizado su propio análisis de los datos de tendencia suicida y ha compartido los resultados con la Administración de Fármacos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) y las autoridades reguladoras europeas. Este análisis indica que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de comportamiento suicida o de ideación suicida entre los pacientes que toman bupropión y los que toman el placebo.

# Incidencia de convulsiones con bupropión

Elontril® se asocia a un riesgo de convulsiones relacionado con la dosis, aunque dicho riesgo es relativamente bajo[61].

La incidencia de convulsiones con bupropión SR está bien establecida (el 0,1% para bupropión SR a dosis de hasta 300 mg/día). Esta incidencia se basa en un estudio de seguimiento de 3000 pacientes deprimidos diseñado para evaluar el riesgo de convulsiones y un estudio de Monitorización de Acontecimientos durante la Prescripción de 11.735 pacientes que evaluó la seguridad de bupropión para el abandono del tabaco. Además, la incidencia para bupropión SR a dosis de hasta 400 mg/día en estudios clínicos para todas las indicaciones, que incluyeron a 15.213 pacientes, mostró una incidencia global de convulsiones del 0,08%[92].

La incidencia global de convulsiones con comprimidos de Elontril® (dosis de hasta 450 mg/día) y de bupropión SR (dosis de hasta 400 mg/día) en estudios clínicos es de aproximadamente el 0,1%[92] y es similar a la de otros nuevos antidepresivos (0%-0,4%)[92].



Se estima que la incidencia de un primer episodio de convulsiones en la población general es del 0,07% al 0,09%[92].

Elontril® está contraindicado en pacientes con convulsiones presente o con antecedente de convulsiones[61].

Elontril® está contraindicado en pacientes que ya toman fármacos que contienen bupropión, porque la incidencia de convulsiones depende de la dosis[61].

# Bupropión en pacientes con trastorno bipolar

Bupropión no está indicado específicamente para el tratamiento del trastorno bipolar. Datos clínicos escasos sobre la utilización de bupropión combinado con estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar indican una baja incidencia de viraje a manía[61].

Algunos estudios publicados han evaluado la eficacia y la tolerabilidad de bupropión SR en el tratamiento de la depresión en pacientes con trastorno bipolar. Los datos indican que la eficacia de bupropión en el tratamiento agudo de la depresión bipolar se corresponde a la de otros tratamientos. El riesgo de viraje no parece estar aumentado con bupropión en comparación con otros tratamientos (anticonvulsivos), y en comparación con otros antidepresivos[93-96].

# FICHA TÉCNICA DE ELONTRIL®

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada.
Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg ó 300 mg de bupropión hidrocloruro.
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

Elontril 150 mg: Comprimido de color blanco-crema a amarillo claro, redondo, impreso en una cara con "GS5FV" en tinta negra y la otra cara lisa.

Elontril 300 mg: Comprimido de color blanco-crema a amarillo claro, redondo, impreso en una cara con "GS5YZ" en tinta negra y la otra cara lisa.



## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

### 4.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de Elontril deben tragarse enteros y no triturarse o masticarse.

Los comprimidos de Elontril pueden tomarse con o sin alimentos.

#### Uso en Adultos

La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día. En los estudios clínicos no se ha establecido una dosis óptima. Si no se observa una mejoría tras 4 semanas de tratamiento con la dosis de 150 mg, ésta puede incrementase a 300 mg una vez al día. Deberán transcurrir al menos 24 horas entre las dosis.

Los pacientes con depresión deben ser tratados por un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que el paciente queda libre de síntomas.

### Cambio en la pauta de tratamiento de los pacientes con bupropión 2 veces/día.

Cuando se cambia el tratamiento de comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada de bupropión, de administración 2 veces al día, a Elontril comprimidos de liberación modificada una vez al día, se debe administrar la misma dosis total diaria, siempre que sea posible.

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

El comienzo de la acción se ha visto a los 14 días de iniciar el tratamiento con bupropión. Al igual que otros antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de Elontril puede no ser evidente hasta después de transcurridas varias semanas de tratamiento.

### Uso en Niños y Adolescentes

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

### Uso en Ancianos

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



### Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Elontril debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Debido a que en pacientes con insuficiencia leve a moderada aumenta la variabilidad farmacocinética, la dosis recomendada en esta población es de 150 mg una vez al día.

### Uso en pacientes con Insuficiencia Renal

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

### Interrupción del tratamiento

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

## 4.3. CONTRAINDICACIONES

Elontril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a alguno de los excipientes.

Elontril está contraindicado en pacientes que tomen otros medicamentos que contengan bupropión, ya que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente.

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

Elontril está contraindicado en pacientes con un tumor del sistema nervioso central (SNC).

Elontril está contraindicado en pacientes que, en cualquier momento durante el tratamiento, estén en proceso de suspensión brusca del alcohol o de cualquier medicamento que esté asociado con riesgo de convulsiones (en particular, benzodiazepinas y fármacos del tipo de las benzodiazepinas).

Elontril está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave.

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

Está contraindicado el uso concomitante de Elontril e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Elontril. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

## 4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Convulsiones

No deberá excederse la dosis recomendada de bupropión comprimidos de liberación modificada, ya que la administración de bupropión está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. En los ensayos clínicos con bupropión comprimidos de liberación modificada, a dosis de hasta 450 mg al día, la incidencia global de convulsiones fue aproximadamente de un 0,1%.



Existe un riesgo aumentado de aparición de convulsiones con el uso de Elontril en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. Elontril debe usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan uno o más factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo.

Debe evaluarse en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones, que incluyen:

- administración concomitante de otros medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones (p.ej. antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante).
- uso abusivo de alcohol (ver también sección 4.3).
- historia de traumatismo craneal.
- diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina.
- uso de estimulantes o productos anorexígenos.

La administración de Elontril deberá interrumpirse, y no reiniciarse, en pacientes que tengan convulsiones durante el tratamiento.

## Interacciones (ver sección 4.5)

Debido a interacciones farmacocinéticas, los niveles plasmáticos de bupropión o sus metabolitos pueden alterarse, lo que puede aumentar la posibilidad de aparición de reacciones adversas (p. ej. sequedad de boca, insomnio, convulsiones). Por consiguiente, se tendrá precaución cuando se administre concomitantemente bupropión con fármacos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de bupropión.

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

## Neuropsiquiatría

### Suicidio/ideas suicidas

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicido. Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas, o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se produzca su mejoría, particularmente al inicio del tratamiento o cuando se realicen aumentos o disminuciones en la dosis. La experiencia clínica con todos los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de conducta o ideación suicida, adultos jóvenes, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o ideación suicida y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.



Se debe de alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar la aparición de ideas/conductas suicidas o pensamientos de autolesión y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas. Se debe tener en cuenta que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos puede estar relacionada tanto con la enfermedad subyacente como con el tratamiento farmacológico (ver Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar, ver sección 4.8).

Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de una interrupción de la medicación, en pacientes que sufran la aparición de ideación o conducta suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, aparecen de forma brusca o no son los que el paciente presentaba inicialmente.

### Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos (ver sección 4.8). En particular, se han observado casos de sintomatología psicótica y maniaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, un episodio de depresión mayor puede ser la primera manifestación de un trastorno bipolar. Generalmente, y aunque no se haya demostrado en ensayos clínicos controlados, se cree que el tratamiento de estos episodios sólo con un medicamento antidepresivo puede incrementar el riesgo de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riego de padecer trastorno bipolar. Hay datos clínicos limitados sobre el uso de bupropión en combinación con eutimizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, que sugieren

una menor frecuencia de viraje a manía. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser adecuadamente evaluados para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que comprenda antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Los datos obtenidos en animales sugieren un potencial abuso del fármaco. No obstante, los estudios sobre el potencial de abuso realizados con personas y una extensa experiencia clínica demuestran que el potencial abuso de bupropión es bajo.

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

## Hipersensibilidad

Deberá interrumpirse rápidamente la administración de Elontril si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben saber que los síntomas pueden progresar o recidivar tras la interrupción de la administración de Elontril y deben asegurarse de que se administre el tratamiento sintomático durante un periodo de tiempo adecuado (al menos de una semana). Los síntomas habitualmente incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria o dolor torácico; no obstante reacciones más graves pueden dar lugar a angioedema, disnea/broncoespasmo, shock anafiláctico, eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson. También se ha comunicado la aparición de artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de una hipersensibilidad retardada (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, los síntomas mejoraron tras interrumpir la administración de bupropión e iniciar tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides y se resolvieron con el tiempo.



## Enfermedad cardiovascular

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

### Presión arterial

Bupropión ha demostrado no inducir incrementos significativos en la presión arterial en pacientes no deprimidos con hipertensión en estadío I. Sin embargo, en la práctica clínica, se ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (ver sección 4.8) y requiere tratamiento agudo, en pacientes que recibieron bupropión. Esto se ha observado en pacientes que podían tener hipertensión pre-existente o no.

Se debe determinar la presión arterial basal al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de Elontril.

El uso concomitante de bupropión y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede dar lugar a aumentos en la presión arterial.

### Grupos de pacientes específicos

Niños y adolescentes (menores de 18 años) – El tratamiento con antidepresivos está relacionado con un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Insuficiencia hepática – Bupropión se metaboliza ampliamente en el hígado formándose metabolitos activos los cuales son, a su vez, metabolizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropión en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de bupropión fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, Elontril debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

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

Insuficiencia renal – Bupropión se excreta principalmente en orina en forma de sus metabolitos. Los metabolitos activos pueden acumularse en estos pacientes en un mayor grado que el habitual. El paciente debe ser vigilado estrechamente para detectar posibles reacciones adversas (p. ej. insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados (ver sección 4.2).

## 4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN



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

### El efecto de bupropión sobre otros medicamentos

Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de hidrocloruro de bupropión y desipramina a voluntarios sanos, de quienes se sabía que eran metabolizadores rápidos de la isoenzima CYP2D6, dio lugar a un gran aumento (2 a 5 veces) de la Cmáx y del AUC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 se mantuvo durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de bupropión.

La terapia concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Tales medicamentos incluyen ciertos antidepresivos (p. ej. desipramina, imipramina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tioridazina), betabloqueantes (p. ej. metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antiarrítmicos de la clase C1 (p. ej. propafenona, flecainida). Si se añade Elontril al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe

tal medicamento, deberá valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, deberá considerarse el beneficio esperado del tratamiento con Elontril en comparación con los riesgos potenciales.

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

## El efecto de otros medicamentos sobre bupropión

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (ver sección 5.2). La co-administración de medicamentos que pueden afectar la isoenzima CYP2B6 (p. ej. sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropión y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la interacción con la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropión/ hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad.

Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropión conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p. ej. carbamazepina, fenitoina) o que inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar a su eficacia y seguridad clínica.

En un estudio con voluntarios sanos, dosis de ritonavir de hasta 600 mg dos veces al día durante 20 días produjeron una disminución del AUC(0-∞) y de la Cmáx de bupropión en aproximadamente un 65% y un 60%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos también disminuyeron significativamente tras el uso prolongado de ritonavir. Este efecto se cree que se debe a la inducción del metabolismo, sin embargo, ritonavir también ha demostrado inhibir el metabolismo por la CYP2B6 in vitro. Por lo tanto, no se debe exceder la dosis recomendada de bupropión. Al contrario de lo que ocurría tras una administración prolongada de ritonavir, no se observó una interacción significativa con bupropión tras la administración a corto plazo de dosis pequeñas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días). Los efectos del tratamiento con dosis bajas de ritonavir durante un periodo prolongado ("dosis de potenciación") sobre el metabolismo de bupropión, todavía no se han investigado.



## Otra información sobre interacciones

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

Aunque los datos clínicos no han identificado la existencia de una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, en algunas ocasiones se ha notificado la aparición de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de una disminución de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con bupropión. Durante el tratamiento con Elontril el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse al mínimo.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropión y benzodiazepinas administrados de forma concomitante. De acuerdo a las rutas metabólicas in vitro, no existen razones para tal

interacción. Tras la administración concomitante de bupropión con diazepam en voluntarios sanos, se produjo menos sedación que cuando se administró únicamente diazepam.

No se ha realizado una evaluación sistemática de la combinación de bupropión con antidepresivos (excepto desipramina y citalopram), benzodiazepinas (excepto diazepam), o neurolépticos. Así mismo, existe una experiencia clínica limitada del uso con la Hierba de San Juan (hipérico).

El uso concomitante de Elontril y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede provocar elevaciones de la presión arterial.

## 4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de uso de Elontril en el embarazo en humanos.

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

La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no indica que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o el desarrollo perinatal o postnatal.

La exposición de los animales fue similar a la exposición sistémica alcanzada en humanos a los que se administró la dosis máxima recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. La administración de bupropión durante el embarazo sólo debe considerarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.



Como bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana, se debe aconsejar a las madres que no amamanten mientras tomen Elontril.

## 4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Como con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, bupropión puede afectar la capacidad para realizar tareas que requieren discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas. Por consiguiente, los pacientes deben tener precaución antes de conducir o de usar máquinas hasta que estén seguros de que Elontril no afecta negativamente su capacidad.

## 4.8. REACCIONES ADVERSAS

La relación siguiente facilita información acerca de las reacciones adversas que se han identificado a partir de la experiencia clínica, clasificadas según la incidencia y sistema del organismo.

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos del sistema inmunológico* | Frecuentes | Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria |
| | Muy raras | Reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/ broncoespasmo y shock anafiláctico |
| | | También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Anorexia |
| | Poco frecuentes | Pérdida de peso |
| | Muy raras | Alteraciones de glucosa en sangre |
| Trastornos psiquiátricos | Muy frecuentes | Insomnio (ver sección 4.2) |
| | Frecuentes | Agitación, ansiedad |
| | Poco frecuentes | Depresión (ver sección 4.4), confusión |
| | Muy raras | Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, trastornos del sueño incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoides |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Temblor, mareo, alteraciones del sentido del gusto |
| | Poco frecuentes | Dificultad para concentrarse |
| | Raras | Convulsiones (ver abajo)** |
| | Muy raras | Distonía, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Alteraciones de la visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Acúfenos |
| Trastornos cardiacos | Poco frecuentes | Taquicardia |
| | Muy raras | Palpitaciones |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor |
| | Muy raras | Vasodilatación, hipotensión postural |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Sequedad de boca, trastorno gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos |
| | Frecuentes | Dolor abdominal, estreñimiento |
| Trastornos hepatobiliares | Muy raras | Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción cutánea, prurito, sudoración |
| | Muy raras | Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, exacerbación de la psoriasis |

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy raras | Fasciculaciones |
| Trastornos renales y urinarios | Muy raras | Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Fiebre, dolor torácico, astenia |

**** Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma de reacciones cutáneas. Ver "Trastornos del sistema inmunológico" y "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo".***
***** La incidencia de convulsiones es de aproximadamente el 0,1% (1/1.000). El tipo más frecuente de crisis es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de crisis que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-ictal o a alteración de la memoria (ver sección 4.4).***

## 4.9. SOBREDOSIS

Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica máxima. Además de los acontecimientos comunicados como reacciones adversas, la sobredosis ha dado origen a la aparición de síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de conciencia y/o cambios en el ECG tales como alteraciones en la conducción (incluyendo prolongación del QRS), arritmias y taquicardia. También se ha comunicado la prolongación intervalo QTc, generalmente observado conjuntamente con la prolongación del QRS y un aumento de la frecuencia cardiaca. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento.

Tratamiento: en caso de sobredosis, se aconseja ingresar al paciente en un hospital. Se deben monitorizar las constantes vitales y el ECG.

Asegurar una vía respiratoria, y la oxigenación y la ventilación adecuadas. Puede estar indicado un lavado gástrico si se efectúa poco después de la ingestión. También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para bupropión.



# 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

### Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivo.

Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la acción de ninguna monoaminoxidasa.

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

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

## 5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### Absorción

Tras la administración oral de 300 mg de hidrocloruro de bupropión una vez al día en forma de un comprimido de liberación modificada a voluntarios sanos, se observaron concentraciones

plasmáticas máximas (Cmáx) de aproximadamente 160 nanogramos por ml al cabo de unas 5 horas. En el estado de equilibrio estacionario, los valores de la Cmáx y del AUC de hidroxibupropión son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de bupropión. La Cmáx de treohidrobupropión en estado de equilibrio estacionario es comparable a la Cmáx de bupropión, mientras que el AUC de treohidrobupropión es aproximadamente 5 veces mayor que el de bupropión, siendo las concentraciones plasmáticas de eritrohidrobupropión comparables a las de bupropión. Los niveles plasmáticos máximos de hidroxibupropión se alcanzan después de unas 7 horas, mientras que los de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión se alcanzan después de unas 8 horas. Los valores del AUC y de la Cmáx de bupropión y de sus metabolitos activos hidroxibupropión y treohidrobupropión aumentan en proporción a la dosis a lo largo de un intervalo de dosis de 50-200 mg, tras administrar una dosis única y a lo largo de un intervalo de dosis de 300-450 mg/día en administración crónica.

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

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

## Distribución

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

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



Bupropión y sus metabolitos activos se excretan en leche humana. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que bupropión y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Estudios en voluntarios sanos con tomografía de emisión de positrones, demuestran que bupropión penetra en el sistema nervioso central y se une al sistema de transporte de la recaptación de dopamina en el estriado (aproximadamente un 25% a dosis de 150 mg dos veces al día).

## Metabolismo

Bupropión se metaboliza ampliamente en humanos. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos en plasma: hidroxibupropión y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Éstos pueden tener importancia clínica, ya que sus concentraciones en plasma son tan altas o más que las de bupropión. Los metabolitos activos son posteriormente metabolizados a metabolitos inactivos (algunos de los cuales no se han caracterizado completamente pero pueden incluir conjugados) y excretados en orina.

Estudios in vitro indican que bupropión se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 y, en menor medida, por CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 y 2E1. Por el contrario, la formación de treohidrobupropión implica un proceso de reducción del grupo carbonilo, en el cual no intervienen las isoenzimas del citocromo P450 (ver sección 4.5).

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

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

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

## Eliminación

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

El aclaramiento aparente medio tras administración por vía oral de hidrocloruro de bupropión es de aproximadamente 200 l/h y la semivida media de eliminación de bupropión es de aproximadamente 20 horas.

La semivida de eliminación de hidroxibupropión es de aproximadamente 20 horas. Las semividas de eliminación de treohidrobupropión y eritrohidrobupropión son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente), y los valores de AUC en el estado estacionario son 8 y 1,6 veces superiores a los de bupropión, respectivamente. El estado estacionario para bupropión y sus metabolitos se alcanza en 8 días.



## Grupos de Pacientes Especiales:

### Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación de los principales metabolitos activos de bupropión puede verse reducida en pacientes con función renal alterada. Existen datos limitados en pacientes con una función renal en estado terminal que indican que las propiedades farmacocinéticas de bupropión no se ven claramente afectadas, aunque se reduce la eliminación de los principales metabolitos activos, hidroxibupropión y treohidrobupropión, dando lugar a un aumento del AUC de aproximadamente 2-3 veces (ver sección 4.4).

### Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de bupropión y sus metabolitos activos no se diferencia de forma estadísticamente significativa en pacientes con cirrosis leve a moderada respecto a los voluntarios sanos, aunque se observó más variabilidad entre los pacientes (ver sección 4.4). En pacientes con cirrosis hepática grave, los valores de Cmáx y AUC de bupropión aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximadamente del 70% y 3 veces, respectivamente) y fueron más variables cuando se compararon con los valores de los voluntarios sanos; la media de la semivida fue también más prolongada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxibupropión, la Cmáx media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de Tmáx más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de las semividas fueron más prolongadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, la Cmáx media tendió a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de Tmáx más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida media más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver sección 4.3).

**Pacientes ancianos**

Los estudios farmacocinéticos realizados con ancianos han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocinética de bupropión y la de sus metabolitos en ancianos no se diferencia de las correspondientes en adultos más jóvenes. En otro estudio farmacocinético, a dosis únicas y dosis repetidas, se ha señalado que bupropión y sus metabolitos pueden acumularse en mayor grado en los ancianos. En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en cuanto a tolerabilidad entre pacientes ancianos y más jóvenes, pero no puede descartarse que los pacientes ancianos presenten una mayor sensibilidad (ver sección 4.4).

## 5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de bupropión varias veces mayores que las terapéuticas para humanos han producido, entre otros, los siguientes síntomas relacionados con la dosis: ataxia y convulsiones en ratas, debilidad general, temblores y emesis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. Como en animales, pero no en personas, existe inducción enzimática, las exposiciones sistémicas fueron similares a las correspondientes observadas en personas a las que se administró la dosis máxima recomendada.

En animales se observan alteraciones hepáticas pero son reflejo de la acción de un inductor enzimático hepático. A las dosis recomendadas en humanos, bupropión no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente, en la evaluación y determinación del riesgo del uso de bupropión.

Los datos sobre genotoxicidad indican que bupropión es un mutágeno bacteriano débil aunque no es mutágeno en células de mamíferos y, por tanto, carece de importancia como agente genotóxico humano. Estudios realizados con ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.



# 6. DATOS FARMACÉUTICOS

## 6.1. RELACIÓN DE EXCIPIENTES

**Núcleo del comprimido**

- Poli (alcohol vinílico)
- Dibehenato de glicerol
- Película de recubrimiento

| Primer recubrimiento | Segundo recubrimiento |
|---|---|
| Etilcelulosa | Macrogol 1450 |
| Povidona K-90 | Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30% (Eudragit L30D-55) |
| Macrogol 1450 | Dióxido de silicona |
| | Citrato de trietilo |

**Tinta de impresión**

Tinta de impresión negra (Opacode S-1-17823)

Opacode S-1-17823 consiste en ≈ 45% de Shellac Glaze (20% esterificado), óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de amonio al 28%.

## 6.2. INCOMPATIBILIDADES

No procede.

## 6.3. PERIODO DE VALIDEZ

18 meses.

## 6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

## 6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Frascos blancos opacos de polietileno de alta densidad (PEAD) que contienen un recipiente con una combinación de carbón activo/silicagel como desecante y con cierre de seguridad a prueba de niños que incluye una membrana de termosellado.

Elontril 150 mg: 7, 30 y 90 (3 x 30) comprimidos.

Elontril 300 mg: 7, 30 y 90 (3 x 30) comprimidos.



Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

Ninguna especial.

# 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.

P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2

28760 - Tres Cantos (Madrid)

# 8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Elontril 150 mg: Nº Registro: 68.615

Elontril 300 mg: Nº Registro: 68.616

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

Marzo 2007

# 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

# BIBLIOGRAFÍA


1. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatrica Scand. 2004; 109 (420): 21-7.
2. Rapaport MH, Clary C, Fayyad R, Endicott J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. Am J Psychiatry 2005; 162: 1171-78.
3. WHO Initiative on Depression in Public Health. Last accessed june 2007. www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/index1.html.
4. Pearson SD, Katzelnick DJ, Simon GE et al. Depression among high utilizers of medical care. J Gen Intern Med. 1999; 14: 461-8.
5. WHO European Ministerial Conference on Mental Health. January 2005. Last accesed june 2007, http://www.euro.who.int/mentalhealth2005/ineurope.
6. Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J et al., Depression in the community: the first pan-European study DEPRES. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 19-29.
7. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2004; 109 (420): 55-64.
8. Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition. Text Revision. American Psychiatric Association, Washington DC (page 327).
9. ICD-10 International Classification of Behavioural and Mental Disorders. WHO, Geneva, 1992. Last accessed june 2007, http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm
10. Tylee A, Gastpar M, Lepine JPet al. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14 (3): 139-51.
11. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1960; 23: 56 - 62.

12. Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 851 - 55.

13. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. J Clin Psychiatry. 1999; 60 Suppl 22: 29 - 34.

14. Montgomery SA, Asberg M. A new depression rating scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382 - 9.

15. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. J Psychiatr Res. 2004; 38 (6): 577-82.

16. Beck AT, Steer RA, Garbing MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory. Clin Psychol Rev. 1988; 8: 77 - 100.

17. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Cross cultural convergence in structure of mood. A Japanese replication and a comparison with US findings. J Personal Soc Psychobiol. 1984; 47: 127 - 44.

18. Watson D, Tellegen A. Towards a consensual structure of mood. Psychol Bull. 1985; 98:219-35.

19. Watson D and Clark LA, Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. J Abnorm Psychol 1988;97:346-353.

20. Clark LA and Watson D. Tripartate model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. J Abnorm Psychol 1991; 100: 316-336.

21. Shelton RC & Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? Psych Serv. 2001; 52: 1469-78.

22. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. J Psychopharmacol. 2007; 21: 461-71.

23. Rapapport MH. Prevalence, recognition, and treatment of comorbid depression and anxiety. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 24: 6-10.

24. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Am J Psychiatry 2000; 157 (4 Suppl): 1 - 45.

25. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features. Curr Opin Neurobiol 2001; 11: 240 - 249.

26. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S et al. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. Am J Psychiatry 2002; 159: 1830 - 1840.

27. Levesque M, Bedard A, Cossette M et al. Novel aspects of the chemical anatomy of the striatum and its efferents projections. J Chem Neuroanat 2003; 26: 271 - 281.

28. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1997; 58: 532 - 537.

29. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative effiacacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. Biol Psychiatry; 2002: 52 (12) 1166 - 74.

30. Salamone JD, Correa M, Mingote S et al. Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behaviour: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 1 - 8.

31. D`Aquila PS, Collu M, Gessa GL et al. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs Eur J Pharmacol 2000; 405: 365 - 373.

32. Wise RA Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. Behav Brain Sci 1982; 5: 39 - 87.

33. Depue RA, Collins PF Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. Behav Brain Sci 1999; 22: 491 - 569.

34. MacHale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. Br J Psychiatry 2000; 176: 550 - 556.

35. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. J Clin Psychiatry 1997; 58: 137 - 145.

36. Demyttenaere K, Fruyt J, Stahl SM. The many faces of fatigue in major depressive disorder. Int J Neuropharmacol 2004; 8: 93 - 105.

37. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V et al. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. Depress Anxiety 2002; 16: 4 - 13.

38. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. Depress Anxiety. 2000;12 Suppl 1: 69 - 76.

39. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Second edition ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2000.

40. Foote SL, Aston-Jones GS. Chapter 29. Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press Ltd. 1995. p. 335-45.

41. Stahl SM. Deconstructing psychiatric disorders, part 2; An emerging neurobiologically based therapeutic strategy for the modern pharmacologist. J Clin Psychiatry 2003; 64: 1145 - 6.

42. Healy D, McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. J Psychopharmacol. 1997; 11 (4 Suppl): S25-31.

43. Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. Arch Gen Psychiatry. 1992 Jun; 49 (6): 447 - 50 et al1995.

44. Lambert G, Johansson M, Agren H et al. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 787 - 793.

45. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. Depress Anxiety 2000; 11: 58 - 65.

46. Cassano P, Lattanzi L, Fava M et al. Ropinirole in treatment - resistant depression: a 16 - week pilot study. Can J Psychiatry. 2005; 50 (6): 357-60.

47. Garattini S, Mennini T. Pharmacology of amineptine: synthesis and updating. Clin Neuropharmacol. 1989; 12 Suppl 2: S13.

48. Garattini S. Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review. Int Clin Psychopharmacol. 1997 Jul; 12 Suppl 3: S15 - 9.

49. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A et al. Amisulpiride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. Neuropsychobiology. 1999; 39: 25 - 32.

50. Macher JP, Mirabaud C. A double blind comparison of moclobemide and amineptine in the treatment of depressed out-patinets. Psychopharmacology. 1992; 106 Suppl S116 - 7.

51. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R et al. Comparative effects of amitriptyline and amineptine in patients affected by anxious depression. Neuropsychobiology 1995; 31: 130 - 134.

52. Dalery J, Rochat C, Peyron E et al. The efficacy and acceptability of aminoneptine versus fluoxetine in major depression. Int Clin Psychopharmacol 1997, 12 (Suppl 3): S35 - S38.

53. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. Arch Gen Psychiatry. 1995; 52: 456 - 63.

54. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. Nature 1997; 386: 827 - 830.

55. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J. Psychiatry 1998:155:1325-1331.

56. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6:159-166.

57. Thase ME, Haight BR, Richard N et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomised controlled trials. J Clin Psychiatry 2005; 66: 974 - 981.

58. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 457 - 466.

59. Learned-Coughlin SM, Bergström M, Savitcheva I, et al. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. Biol Psychiatry 2003; 54: 800 - 805.

60. Árgyelán M, Szabo Z, Kanyó B, et al. Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: A 99mTc-TRODAT-1 SPECT study. J Affect Disorders2005; 89: 115 - 123.

61. Elontril®. Ficha técnica 2007.

62. Hamilton MJ, Smith PR, Peck AW. Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamineon performance, subjective feelings, autonomic variables and electroencephalogram in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1983; 15 (3): 367 - 74.

63. Ascher JA, Cole JO, Colin J-N, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry 1995; 56: 395 - 401.

64. Fava M, Rush AJ, Thase ME et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Primary Care Companion. J Clin Psychiatry 2005; 7: 106 - 113.

65. Food and Drug Administration. Deparment of Health and Human Services. –Tittle 21, Part 320: bioavailability and bioequivalence requirements. Food and Drug Administration Web site. Available at: http://www.access.gpo.gov/nara/csr/waisidx_98/21cfr320_98.html

66. Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR et al. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. Clin Ther 1998; 20: 505 - 516.

67. Settle EC, Stahl SM, Batey SR et al. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. Clin Therapeutics 1999; 21: 454 - 463.

68. Weihs KL, Settle EC, Batey SR et al. Bupropion sustained-release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. J Clin Psychiatry 2000; 61: 196 - 202.

69. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. Can J Psychiatry 2006; 52: 234 - 242.

70. Croft H, Settle E Jr, Houser T et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of bupropion sustained release and sertraline. Clinical Therapeutics 1999; 21: 643 - 658.

71. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: A placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. Annals of Clinical Psychiatry 1999; 11: 205 - 215.

72. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. Clin Ther. 2001; 23 (7): 1040 - 58.

73. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG et al. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor – induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry 2004; 65: 62 - 67.

74. Thase ME, Clayton AH, Haight BR et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 482 - 488.

75. WHO Mental Health Collaborative Centres. Pharmacotherapy of depressive disorders: A consensus statement. J Affect Disorders 1989; 17: 197 - 198.

76. Nice guidelines Depression: management of depression in primary and secondary care -(NICE guidance, 2004). http://www.nice.org.uk/CG023.

77. Weihs KL, Houser TL, Batey SR et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. Biol Psychiatry 2002; 51: 753 - 761.

78. Chrzanowski W, Rousseau R, Hewett K et al. Efficacy and safety of bupropion extended release in elderly patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16 (Suppl 4): S315.

79. Hewett K, Chrzanowski W, Rousseau R et al. Efficacy and safety of bupropion XL in elderly patients with major depressive disorder. Presentado en el 19° Congreso del ECNP. 16 Septiembre 2006. París, Francia.

80. Fehnel SE, Bann CM, Hoque SL et al. The development and psychometric evaluation of the Motivation and Energy Inventory (MEI). Quality of Life Research 2004; 13: 1321 - 1336.

81. Thase ME, Clayton AH, Chrzanowski W et al. Bupropion extended release and venlafaxine extended release for the treatment of depression; results from three multicentre trials. Presentado en el Congreso de la AEP. 4 marzo 2006. Niza, Francia.

82. Thase ME, Clayton AH, Chrzanowski W et al. Bupropion extended release and venlafaxine extended release for the treatment of depression; results from three multicentre trials. Eur Psychiatry 2006; 21 (Suppl 1): S168.

83. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl 3): 10 - 21.

84. Hirschfeld RM. Long-term side effects of SSRIs: sexual dysfunction and weight gain. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 18:20-4.

85. Croft H, Houser HL, Jamerson BD et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. Clin Therapeutics 2002; 24 (4): 662 - 672.

86. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiatry 1999; 60: 221 - 225.

87. Wellbutrin XR, modified release tablets 150 mg and 300 mg. GlaxoSmithKline. Public Assessment Report of the Netherlands. Available from the Medicine Evaluation Board web page http://www.cbg-meb.nl/uk/par/nlh-0785-001-002.pdf (june 2007, date last access).

88. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? J Clin Psychiatry. 2001 Oct; 62 (10): 776 - 81 2001.

89. Rush AJ, Batey SR, Donahue RM et al. Does pretreatment anxiety predict response to either bupropion SR or sertraline? J Affect Disord. 2001 Apr; 64 (1): 81-7.

90. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354: 1243-52

91. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion SR, Sertaline, or Venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006;354:1231-42.

92. Montgomery SA. Antidepressants and seizures; emphasis on newer agents and clinical implications. Int J Clin Pract 2005; 59: 1435-40.

93. Sachs GL, Lafer B, Stoll AL et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. J Clin Psychiatry 1994; 55: 391 - 393.

94. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. Bipolar Disorders 2002; 4: 207 - 213.

95. Grossman F, Potter W, Brown EA et al. A double-blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients. J Aff Disorders 1999; 56: 237 - 243.

96. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjunct to mood stabilizers. Am J Psychiatry 2006; 163: 232 - 239.

ELT 027 (10/07)

centro de información gsk
902 202 700
es-ci@gsk.com

GlaxoSmithKline