

FICHA TÉCNICA

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 o 300 mg de bupropión hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

Comprimido de 150 mg: comprimido de color blanco-crema a amarillo claro, redondo, impreso en una cara con “GS 5FV 150” en tinta negra y la otra cara lisa.

Comprimido de 300 mg: comprimido de color blanco-crema a amarillo claro, redondo, impreso en una cara con “GS 5YZ 300” 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

Posología

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 incrementarse a 300 mg una vez al día. Deben transcurrir 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.

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.

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).

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.

Población pediátrica

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.

Edad avanzada

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

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.

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).

Forma de administración

Los comprimidos de Elontril deben tragarse enteros. Los comprimidos no se deben partir, triturar o masticar ya que esto puede conducir a un incremento del riesgo de efectos adversos incluyendo convulsiones.

Los comprimidos de Elontril pueden tomarse con o sin alimentos.

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 incluidos en la sección 6.1.

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

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 monoaminooxidasa (IMAOs). Deben 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 debe 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 debe 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 metabolizan por esta enzima.

Datos de la literatura indican que los medicamentos que inhiben el CYP2D6 pueden producir una concentración reducida de endoxifeno que es el metabolito activo de tamoxifeno. Por lo tanto, el uso de bupropión, que es un inhibidor del CYP2D6, se debe evitar cuando sea posible durante el tratamiento con tamoxifeno (ver sección 4.5).

Neuropsiquiatría

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). 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. La experiencia indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

En un metaanálisis de ensayos clínicos con fármacos antidepresivos controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, se observó un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

A la terapia farmacológica se debe acompañar una estrecha supervisión de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de hacer cambios de dosis. Se debe alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios raros de comportamiento 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 riesgo 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 realizado 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 electroconvulsiva (TEC). Se debe ejercer especial atención en aquellos pacientes que reciban TEC de forma concomitante con el tratamiento con bupropión.

Hipersensibilidad

Debe 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 deshabitación 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 estadio 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 pre-existente. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, debe 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.

Síndrome de Brugada

Bupropión puede desenmascarar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria rara de los canales de sodio cardiacos con cambios característicos en el ECG (elevación del segmento ST y anomalías de la onda T en las derivaciones precordiales derechas), que puede conducir a una parada cardíaca y/o muerte súbita. Se recomienda precaución en pacientes con síndrome de Brugada o factores de riesgo como antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

Grupos de pacientes específicos

Población pediátrica – 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 deben 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. Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal, bupropión y sus metabolitos activos pueden acumularse 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).

Edad avanzada - No se ha demostrado eficacia de forma concluyente en los pacientes de edad avanzada. En un ensayo clínico realizado, los pacientes de edad avanzada recibieron las mismas dosis que los pacientes adultos (ver Uso en Adultos). No puede descartarse que algunas personas de edad avanzada sean más sensibles al tratamiento (ver sección 4.2 Adultos y sección 5.2).

Interferencia con los análisis de orina

Dado que bupropión tiene una estructura química similar a las anfetaminas, bupropión interfiere con los análisis rápidos de orina para determinación de fármacos, lo que puede dar lugar a un resultado falso positivo en particular para anfetaminas. Un resultado positivo debe ser confirmado con un método más específico.

Formas de administración inadecuadas

Elontril está formulado para uso oral solamente. Se ha notificado la inhalación de comprimidos triturados o la inyección de bupropión disuelto, lo que puede llevar a una liberación rápida, a una absorción más rápida y a una potencial sobredosis.

Se han notificado convulsiones y/o casos de muerte cuando bupropión se ha administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

Síndrome Serotoninérgico

Ha habido casos poscomercialización de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, cuando Elontril se administra conjuntamente con un agente serotoninérgico, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNs) (ver sección 4.5). Si la administración conjunta con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificada, se recomienda hacer un seguimiento cuidadoso del paciente especialmente durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

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. Deben 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 hidrocloreuro 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 $C_{máx}$ 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 adiciona Elontril al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, debe valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, debe considerarse el beneficio esperado del tratamiento con Elontril en comparación con los riesgos potenciales.

Ha habido casos poscomercialización de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, cuando Elontril se administra conjuntamente con un agente serotoninérgico, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNs) (ver sección 4.4).

Los medicamentos que requieren de una activación metabólica por el CYP2D6 para que sean efectivos (p. ej. tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran conjuntamente con inhibidores del CYP2D6 como bupropión (ver sección 4.4).

Aunque citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente por la CYP2D6, en un estudio clínico se observó que bupropión incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente.

La administración concomitante de digoxina con bupropión puede disminuir los niveles de digoxina. En base a la comparación de un estudio cruzado en voluntarios sanos, se observó una disminución del AUC (0-24 h) y un aumento del aclaramiento renal de digoxina. Los médicos deben ser conscientes de que los niveles de digoxina pueden aumentar tras la interrupción del tratamiento con bupropión, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados para evitar una posible toxicidad por digoxina.

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 al metabolismo de bupropión a través de 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 inhibición del metabolismo de bupropión a través de 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, fenitoína, ritonavir, efavirenz) o que inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar a su eficacia y seguridad clínica.

En una serie de estudios realizados con voluntarios sanos, con dosis de ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg administradas dos veces al día, la exposición de bupropión y sus principales metabolitos se redujo aproximadamente entre un 20 y un 80% dependiendo de la dosis empleada (ver sección 5.2).

Asimismo, efavirenz 600 mg administrado una vez al día durante dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente un 55% en voluntarios sanos. Las consecuencias clínicas de la exposición reducida no son claras, pero pueden incluir una disminución de la eficacia en el tratamiento de depresión mayor.

Los pacientes que reciben cualquiera de estos medicamentos con bupropión pueden necesitar un incremento de la dosis de bupropión sin superar la dosis máxima recomendada.

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 neuropsiquiátricos – 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 debe 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 (*Hypericum perforatum*).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En algunos estudios epidemiológicos de mujeres embarazadas que se han expuesto a bupropión en el primer trimestre del embarazo, se ha notificado un aumento del riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares congénitas concretamente con defectos del septo ventricular y con defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos no son consistentes entre los diferentes estudios. Estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Elontril no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con bupropión y cuando el resto de tratamientos alternativos no sean una opción.

Lactancia

Bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de no dar el pecho o detener el tratamiento con Elontril teniendo en cuenta el beneficio de dar el pecho al recién nacido/bebé y el beneficio de seguir el tratamiento con Elontril para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de bupropión en la fertilidad humana. Un estudio reproductivo en ratas no mostró evidencias de alteraciones en la fertilidad (ver sección 5.3).

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Anemia, leucopenia y trombocitopenia
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
	No conocida	Hiponatremia
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
	No conocida	Ideación y comportamiento suicida***, psicosis, disfemia, crisis de angustia
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
	No conocida	Síndrome serotoninérgico****
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
	No conocida	Empeoramiento del síndrome de lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, pustulosis exantemática generalizada aguda
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria, incontinencia 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 postictal o a alteración de la memoria (ver sección 4.4).

*** Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante la terapia con bupropión o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

**** El síndrome serotoninérgico puede ocurrir como consecuencia de la interacción entre bupropión y medicamentos serotoninérgicos como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) o los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSNs) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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 consciencia 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 del intervalo QTc, generalmente observado conjuntamente con la prolongación del QRS y un aumento de la frecuencia cardíaca.

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. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

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, la oxigenación y la ventilación adecuadas. Se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para bupropión. Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica

La actividad antidepresiva de bupropión se estudió en un programa de desarrollo clínico que incluyó un total de 1.155 pacientes con depresión mayor a los que se les administró Elontril y 1.868 pacientes a los que se les administró bupropión en formulación para administración 2 veces/día. Siete de los estudios examinaron la eficacia de Elontril: 3 de ellos se realizaron en Europa con dosis de hasta 300 mg al día y los otros 4 se realizaron en Estados Unidos con un rango de dosis flexible de hasta 450 mg/día. Además, 9 estudios clínicos realizados en pacientes con depresión mayor que recibieron bupropión 2 veces/día, se consideran de apoyo sobre la base de la bioequivalencia de los comprimidos de Elontril (una vez/día) y bupropión 2 veces/día.

Elontril demostró superioridad estadística sobre placebo determinada por la mejoría en la puntuación total de la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en uno de los dos estudios idénticos en los que se usaron rangos de dosis de 150-300 mg. Los porcentajes de respuesta y de remisión también fueron estadísticamente superiores, de forma significativa, para Elontril en comparación con placebo. En un tercer estudio realizado en pacientes ancianos no se observó una superioridad estadística sobre placebo en la variable primaria, cambio medio respecto a la basal en la escala MADRS (última observación arrastrada), aunque sí se observaron efectos estadísticamente significativos en análisis secundarios (casos observados).

Se observó un beneficio significativo en la variable primaria en 2 de los 4 estudios realizados en Estados Unidos con Elontril (300-450 mg). De estos 2 estudios positivos, uno de ellos fue un estudio controlado con placebo y el otro un estudio con control activo, ambos en pacientes con depresión mayor.

En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que había respondido a 8 semanas de tratamiento agudo con bupropión 2 veces/día (300 mg/día) en una fase abierta, fueron aleatorizados a recibir bupropión 2 veces/día o placebo durante las 44 semanas siguientes. Bupropión 2 veces/día demostró superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo ($p < 0,05$) en el resultado de la variable primaria. La incidencia del mantenimiento del efecto durante las 44 semanas del periodo de seguimiento doble ciego fue de un 64% y un 48% para bupropión 2 veces/día y placebo, respectivamente.

Seguridad clínica

En el Registro Internacional de Embarazos se ha observado prospectivamente que la proporción de defectos cardiacos de nacimiento, en embarazos expuestos a bupropión en el primer trimestre, es de 9/675 (1,3%).

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

En un estudio retrospectivo en el que se utilizan datos del Estudio Nacional de Prevención de los Defectos en el Nacimiento (National Birth Defects Prevention Study), se observó una relación estadísticamente significativa entre la aparición de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el bebé y el uso de bupropión durante el inicio del embarazo. No se observó ninguna relación entre el uso de bupropión en el embarazo y cualquier tipo de defecto cardíaco o con defectos combinados de corazón.

Otro análisis de datos del estudio de Defectos en el Nacimiento del Centro de Epidemiología Slone no encontró un aumento estadísticamente significativo de defectos del tracto de salida del ventrículo izquierdo en bebés cuyas madres usaron bupropión. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos del septo ventricular tras el uso de bupropión solo durante el primer trimestre del embarazo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 300 mg de hidrocloreto de bupropión una vez al día en forma de un comprimido de liberación modificada a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de aproximadamente 160 nanogramos por ml al cabo de unas 5 horas. En el estado de equilibrio estacionario, los valores de la $C_{máx}$ y del AUC de hidroxibupropión son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de bupropión. La $C_{máx}$ de treohidrobupropión en estado de equilibrio estacionario es comparable a la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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).

Biotransformación

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 K_i de 21 y 13,3 μ M, 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 hidrocloreuro de bupropión durante 10 a 45 días.

Eliminación

Después de administrar por vía oral 200mg de 14 C-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 14 C fue recogida en la orina en forma de metabolitos activos.

El aclaramiento aparente medio tras administración por vía oral de hidrocloreuro 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.

La película de recubrimiento insoluble de los comprimidos de liberación modificada puede permanecer intacta durante el tránsito intestinal y eliminarse en las heces.

Población de pacientes especiales:

Insuficiencia renal

La eliminación de bupropión y sus principales metabolitos activos puede verse reducida en pacientes con función renal alterada. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal terminal o con una alteración de la función renal de moderada a grave que indican que la exposición a bupropión y/o sus metabolitos aumentó (ver sección 4.4).

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 $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de bupropi3n 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 tambi3n más prolongada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxibupropi3n, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el AUC medio tendi3 a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ 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 treohidrobupropi3n y eritrohidrobupropi3n, la $C_{m\acute{a}x}$ media tendi3 a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el AUC medio tendi3 a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida media más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver secci3n 4.3).

Edad avanzada

Los estudios farmacocin3ticos realizados con pacientes de edad avanzada han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocin3tica de bupropi3n y la de sus metabolitos en pacientes de edad avanzada no se diferencian de las correspondientes en adultos más j3venes. En otro estudio farmacocin3tico, a dosis únicas y dosis repetidas, se ha señalado que bupropi3n y sus metabolitos pueden acumularse en mayor grado en los pacientes de edad avanzada. En la experiencia clínica no se han identificado diferencias en cuanto a tolerabilidad entre pacientes de edad avanzada y más j3venes, pero no puede descartarse que los pacientes de edad avanzada presenten una mayor sensibilidad (ver secci3n 4.4).

Liberaci3n *in-vitro* de bupropi3n con alcohol

Análisis *in-vitro* demuestran que a altas concentraciones de alcohol (hasta un 40%), el bupropi3n se libera más rápidamente de los comprimidos de liberaci3n modificada (hasta un 20% disueltos a las 2 horas) (ver secci3n 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a exposiciones similares a aquellas obtenidas a la dosis máxima recomendada en humanos (en base a datos de exposici3n sist3mica), revelaron que no hay efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo fetal. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en conejos con dosis de hasta 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la comparaci3n mg/m² (no se dispone de datos de exposici3n sist3mica) s3lo revelaron un ligero aumento de variaciones 3seas (incidencia mayor de las variaciones anatómicas frecuentes de costillas torácicas accesorias y un retraso de la osificaci3n de las falanges). Además, a dosis maternas t3xicas se reportaron casos de disminuci3n del peso fetal en conejos.

En los experimentos realizados con animales, la administraci3n de dosis de bupropi3n varias veces mayores que las terap3uticas 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. Debido a la inducci3n enzimática en animales, que no ocurre en humanos, las exposiciones sist3micas en animales fueron similares a las exposiciones sist3micas observadas en humanos al administrar la dosis máxima recomendada.

En animales se observan alteraciones hepáticas, pero son reflejo de la acci3n de un inductor enzimático hepático. A las dosis recomendadas en humanos, bupropi3n no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente, en la evaluaci3n y determinaci3n del riesgo del uso de bupropi3n.

Los datos sobre genotoxicidad indican que bupropi3n es un mutágeno bacteriano d3bil, aunque no es mutágeno en c3lulas de mamíferos y, por tanto, carece de importancia como agente genot3xico humano. Estudios realizados con ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista 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 silicón
	Citrato de trietilo

Tinta de impresión

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

Opacode S-1-17823 consiste en \approx 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.

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.

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

28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada: 68.615

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada: 68.616

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

Marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023