

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****BUTRINO XL****Anfebutamona clorhidrato****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA****300 mg****COMPOSICIÓN:**

Cada *comprimido recubierto* de liberación prolongada contiene:

Clorhidrato de anfebutamona                      300,00 mg

Excipientes c.s.: Clorhidrato de cisteína, Alcohol polivinílico, celulosa microcristalina silicificada, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Etilcelulosa, Povidona, Macrogol, Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de etilo, Citrato de Trietilo.

**USO ORAL****USO ADULTO****1. INDICACIONES**

Tratamiento de episodios depresivos graves. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con Anfebutamona de liberación prolongada resulta eficaz para prevenir una recaída.

Trastorno Afectivo Estacional: Anfebutamona de liberación prolongada está indicada en la prevención de los episodios de depresión mayor estacional en pacientes que tienen diagnóstico de trastorno afectivo estacional.

**2. RESULTADOS DE EFICACIA**

La eficacia y la tolerabilidad del clorhidrato de anfebutamona se examinaron en siete estudios doble ciegos.

En uno de los dos estudios idénticos de dosis flexible (WXL101497 n = 576), el clorhidrato de anfebutamona (150 - 300 mg/día) fue significativamente superior al placebo en el parámetro primario, con cambios de la puntuación total de la línea basal MADRS (escala de Montgomery-Asberg para depresión) ( $p = 0,006$ ). Se encontraron efectos estadísticamente significativos también en una serie de objetivos secundarios, incluyendo respuesta y remisión en la MADRS, gravedad y mejora global en el CGI, *Sheehan Disability Scale* (Escala de Discapacidad de Sheehan), MEI y Q-LES-Q. La eficacia del clorhidrato de anfebutamona en este estudio fue muy similar al comparador activo, venlafaxina. En el segundo estudio (AK130939, n = 591), el clorhidrato de anfebutamona no presentó diferencias significativas del placebo para el parámetro primario, para cambios de la puntuación total de la línea basal MADRS ( $p = 0,146$ ), aunque se hayan observado efectos estadísticamente significativos para venlafaxina ( $p < 0,001$  en comparación con el placebo). [1, 2]

Se mostró benéfico el clorhidrato de anfebutamona en pacientes de edad avanzada en un diseño de estudio controlado por placebo diseñado con dosis flexible (AK130940, n = 420), realizado durante el intervalo de dosis 150-300 mg/día. Se mostraron los efectos estadísticamente significativos para respuestas a MADRS, mejora global CGI, Escala de Discapacidad de Sheehan, MEI y Q-LES-Q, aunque se haya observado solo una tendencia en el parámetro primario, para cambios de la puntuación total de la línea basal MADRS ( $p = 0,085$ ). [3]

Se llevaron a cabo dos estudios controlados que involucraron placebo y escitalopram (AK130926, n=424 y AK130927, n=425) en adultos en el intervalo de dosis de 300 mg/día – 450 mg/día. Después de ocho semanas de tratamiento, los pacientes que estaban usando el clorhidrato de anfebutamona presentaron, en cada estudio, disfunción en el orgasmo significativamente inferior que los pacientes tratados con escitalopram ( $p = 0,014$  y  $p < 0,001$  en comparación con escitalopram), aunque no se haya mostrado la significación estadística para el clorhidrato de anfebutamona en comparación con el placebo en ningún estudio sobre el parámetro co-principal y sobre el cambio en la puntuación total de la línea basal HAMD ( $p = 0,179$  y  $p = 0,184$  en comparación con el placebo, respectivamente). El clorhidrato de anfebutamona separó del placebo en una serie de objetivos secundarios: cambio a partir de la aleatorización en la escala *Hospital Anxiety and Depression* (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria), tasas de remisión medidas por HAMD-17 en el estudio 1; y variación promedio en el CGI-S a partir de la aleatorización y tasas de respuesta en el CGI-I en el estudio 2. [4]

En un estudio de ocho semanas con pacientes adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y reducción de los niveles de placer, interés y energía (AK130931, n = 274), el grupo que usaba el clorhidrato de anfebutamona presentó mejora estadísticamente significativa sobre el placebo para el parámetro primario, el cambio de la línea basal en la escala de autorrespuesta IDS escala nominal ( $p = 0,018$ ). También se mostró significación estadística en una serie de objetivos secundarios, incluyendo la evaluación clínica de IDS, CGI gravedad de la enfermedad y mejora. [5]

En un estudio controlado por activo de 12 semanas del clorhidrato de anfebutamona (300 - 450 mg/día) en comparación con venlafaxina en pacientes adultos con TDM (WXL100368 n = 348), el clorhidrato de anfebutamona mostró impacto significativamente menos negativo sobre el funcionamiento sexual (el parámetro primario;  $p = 0,005$ ) y una eficacia global semejante a la de la venlafaxina. La anfebutamona y la venlafaxina son comparables según la evaluación de la

puntuación total HAMD-17, en el punto de humor depresivo, en la subescala de melancolía de Bech, tasas de respuesta HAMD-17 y cambio a partir de la aleatorización en el CGI-S. La significancia estadística a favor del clorhidrato de anfebutamona en comparación con la venlafaxina se mostró para la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión en la HAMD y respuesta en la CGI-I. [6]

- [1] GlaxoSmithKline internal document HM/2005/00250/00 (Study WXL101497)
- [2] GlaxoSmithKline internal document HM/2005/00248/00 (Study AK130939)
- [3] GlaxoSmithKline internal document HM2005/00249/00 (Study AK130940)
- [4] Clayton AH, Croft H, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:736-746
- [5] Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, Wightman DS, Modell JG. Extended-release bupropion for major depressive disorder with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:865-873
- [6] Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Krishen A, Modell JG. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability. *Journal of Neuropsychopharm*, 2006;26(5);482-8

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades Farmacodinámicas**

##### **Mecanismo de Acción**

La anfebutamona es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (norepinefrina y dopamina), con efecto mínimo en la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la monoaminoxidasa (MAO). Se desconoce el mecanismo exacto de acción de anfebutamona, así como el de muchos antidepressivos. Se presume que se medie el mecanismo de acción de anfebutamona por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. En estudio con voluntarios sanos, no se observó efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTcF, después del intervalo de 14 días de administración (para alcanzar la dosificación de equilibrio), al compararse los comprimidos de liberación prolongada (450 mg/día) con el placebo.

##### **Propiedades Farmacocinéticas**

**Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica****Absorción**

Después de la administración por vía oral de anfebutamona a voluntarios sanos, se alcanzan los picos de concentración plasmática después de aproximadamente cinco horas. La anfebutamona y sus metabolitos presentan cinética lineal después de la administración crónica de 150 a 300 mg, diariamente. No hay cambios significativos en la absorción de la anfebutamona cuando se administra con alimentos.

**Distribución**

Se distribuye ampliamente la anfebutamona, con volumen aparente de distribución de aproximadamente 2.000 litros. La anfebutamona y la hidroxianfebutamona se fijan moderadamente a las proteínas plasmáticas (84% y 77%, respectivamente). La extensión de la fijación del metabolito treohidroanfebutamona a las proteínas es aproximadamente la mitad de la observada con la anfebutamona.

**Metabolismo**

Se metaboliza extensivamente la anfebutamona en humanos. Se identificaron tres metabolitos farmacológicamente activos de la anfebutamona en el plasma: el hidroxibupropion y los isómeros aminoalcohol, treohidroanfebutamona y eritrohidroanfebutamona. Estos metabolitos pueden tener importancia clínica cuando sus concentraciones plasmáticas son altas o mayores que las de la anfebutamona.

No se pudo medir la eritrohidroanfebutamona en el plasma después de una dosis única del clorhidrato de anfebutamona. Se metabolizan posteriormente los metabolitos activos en metabolitos inactivos y se eliminan en la orina.

Estudios in vitro demuestran que se metaboliza la anfebutamona en sus principales metabolitos activos primariamente por el CYP2B6, y que el sistema enzimático de citocromo P450 no está involucrado en la formación de treohidroanfebutamona (véase las Interacciones Medicamentosas).

La anfebutamona y la hidroxianfebutamona son inhibidores competitivos, relativamente débiles, de la isoenzima CYP2D6, con valores de  $K_i$  de 21 y 13,3  $\mu\text{M}$ , respectivamente. En voluntarios que metabolizan ampliamente por la isoenzima CYP2D6, la administración concomitante de anfebutamona y desipramina resultó en el aumento de la Concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y del área bajo la curva (ABC) de desipramina de dos a cinco veces, respectivamente. Este efecto tiende a permanecer por al menos siete días después de la última dosis de anfebutamona. Como no se metaboliza la anfebutamona por la vía CYP2D6, la desipramina no afecta la farmacocinética de la anfebutamona. Se recomienda cuidado cuando se administra el clorhidrato de anfebutamona con sustratos de la vía CYP2D6 (véase las Interacciones Medicamentosas).

En animales, la anfebutamona demostró inducir su propio metabolismo después de la administración subcrónica. En humanos, no hay evidencias de inducción enzimática de la anfebutamona e hidroxianfebutamona en voluntarios o pacientes que reciben las dosis recomendadas de anfebutamona por 10 a 45 días.

Las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxianfebutamona son, aproximadamente, 10 veces el nivel de pico del medicamento en el estado estacionario. Los tiempos para las concentraciones máximas para eritrohidroanfebutamona y los metabolitos treohidroanfebutamona son semejantes a los metabolitos de la hidroxianfebutamona. En humanos, las concentraciones plasmáticas del pico de hidroxianfebutamona ocurren aproximadamente 7 horas después de la administración de anfebutamona de liberación prolongada.

En un estudio con voluntarios sanos, el ritonavir, en una dosis de 100 mg dos veces al día, redujo el ABC y la Cmáx de anfebutamona en 22% y 21%, respectivamente. El ABC y la Cmáx de los metabolitos de la anfebutamona se redujeron de 0 a 44%. En un segundo estudio con voluntarios sanos, el ritonavir, en una dosis de 600 mg dos veces al día, disminuyó el ABC y la Cmáx de anfebutamona en 66% y 62%, respectivamente. El ABC y la Cmáx de los metabolitos de la anfebutamona se redujeron a 42 y 78%, respectivamente.

En otro estudio con voluntarios sanos, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, dos veces al día, disminuyeron el ABC y la Cmáx de anfebutamona en 57%. El ABC y la Cmáx de la hidroxianfebutamona se redujeron en 50% y 31%, respectivamente.

### **Eliminación**

Después de la administración por vía oral de 200 mg de anfebutamona marcada con C14 en humanos, se eliminaron el 87% y el 10% de la dosis radiomarcada en la orina y en las heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral de anfebutamona eliminada sin cambio fue solo del 0,5%, un dato que está de acuerdo con el metabolismo largo de anfebutamona. Menos del 10% de la dosis radiomarcada se encontró en la orina, como el metabolito activo.

Después de la administración por vía oral, la depuración promedio aparente de anfebutamona es, aproximadamente, 200 litros/hora, y la media vida de eliminación promedio de anfebutamona es alrededor de 20 horas.

La media vida de eliminación de hidroxianfebutamona es de, aproximadamente, 20 horas, y el área bajo la curva de la concentración plasmática del medicamento en comparación con el tiempo (ABC), en el estado de equilibrio, es alrededor de 17 veces la de anfebutamona. Las medias vidas de eliminación de la treohidroanfebutamona y de la eritrohidroanfebutamona son más largas (37 y 33 horas, respectivamente), y los valores del área bajo la curva, en el estado de equilibrio, son 8 y 1,6 veces mayores que los valores de anfebutamona, respectivamente. Se alcanza el estado de equilibrio para la anfebutamona y sus metabolitos dentro de ocho días.

El recubrimiento insoluble del comprimido de liberación prolongada puede permanecer intacto durante el tránsito gastrointestinal y eliminarse en las heces.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

La eliminación de anfebutamona y de sus principales metabolitos se puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal (véase las Advertencias y Precauciones). En individuos con daños renales moderados a graves o insuficiencia renal, se aumentó la exposición a anfebutamona y/o sus metabolitos.

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

La farmacocinética de anfebutamona y de sus metabolitos activos no fue estadísticamente diferente en pacientes con cirrosis ligera a moderada, cuando se comparó en voluntarios sanos. Mientras tanto, se observó una variación mayor entre los pacientes, de forma individual. En pacientes con cirrosis hepática grave, la  $C_{máx}$  y el área bajo la curva (ABC) de anfebutamona se aumentaron significativamente (diferencia promedio de aproximadamente 70% y tres veces, respectivamente) y más variables, cuando se compararon con los valores de voluntarios sanos. Se aumentó el tiempo de media vida también en aproximadamente 40%. Para los metabolitos, la  $C_{máx}$  promedio fue menor (en aproximadamente 30 al 70%), el área bajo la curva (ABC) promedio tendió a ser mayor (en aproximadamente 30 a 50%), se retardó el  $T_{máx}$  promedio (en aproximadamente 20 horas) y las medias vidas se aumentaron (aproximadamente dos a cuatro veces), cuando se compararon con los valores hallados en voluntarios sanos (véase las Advertencias y Precauciones).

### **Pacientes ancianos**

Los estudios farmacocinéticos en ancianos han demostrado resultados variables. Un estudio con dosis única reveló parámetros semejantes entre los ancianos y los adultos jóvenes. Otro estudio farmacocinético, de dosis única y múltiple, sugirió mayor acumulación de anfebutamona y de sus metabolitos en estos pacientes. La experiencia clínica no identificó diferencias en la tolerabilidad a la anfebutamona entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Mientras tanto, no se puede eliminar en este grupo una mayor sensibilidad a este agente por acumulación o por otras patologías sistémicas asociadas.

## **4. CONTRAINDICACIONES**

Se contraindica el clorhidrato de anfebutamona a pacientes con hipersensibilidad conocida a la anfebutamona o a cualquier componente de la fórmula. Se contraindica la anfebutamona con diagnóstico de epilepsia u otros trastornos convulsivos y diagnóstico en la actualidad o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que se observó alta incidencia de convulsiones en estos pacientes cuando se administró la anfebutamona.

No se debe administrar el clorhidrato de anfebutamona en pacientes tratados con cualquier otro medicamento que contenga anfebutamona, ya que la incidencia de las convulsiones es dosis dependiente. Se contraindica la administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o el uso asociado de anfebutamona dentro de hasta 14 días después de la interrupción del tratamiento con IMAOs.

Se contraindica el clorhidrato de anfebutamona para pacientes en proceso de interrupción abrupta del uso de sedativos o alcohol.

Se contraindica este medicamento a menores de 18 años.

#### **Categoría D de riesgo en el embarazo.**

No se debe usar este medicamento por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista. Informe inmediatamente su médico en caso de sospecho de embarazo.

### **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

No se debe utilizar el clorhidrato de anfebutamona concomitantemente con otros medicamentos que contengan anfebutamona.

#### **Convulsiones**

No se debe exceder la dosis recomendada de clorhidrato de anfebutamona, puesto que la anfebutamona está asociada al riesgo de convulsión dosis dependiente. La incidencia de convulsiones con el clorhidrato de anfebutamona en dosis mayores que 300 mg/día es de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de convulsión que resulta del uso de clorhidrato de anfebutamona parece estar fuertemente asociado a los factores que predisponen a los pacientes a riesgo. Por lo tanto, se debe administrar el clorhidrato de anfebutamona con absoluta precaución en pacientes con una o más condiciones que les predisponen a riesgo que puedan rebajar el umbral de la convulsión. Éstas incluyen:

- Histórico de traumatismo craneano;
- Tumor en el sistema nervioso central;
- Histórico de convulsiones;
- Administración concomitante de medicamentos que rebajen el umbral de la convulsión.

Además, se deben intensificar los cuidados en circunstancias clínicas asociadas con el aumento del riesgo de convulsiones. Éstas incluyen el abuso de alcohol o sedativos (véase Contraindicaciones), diabetes tratada con antidiabéticos o insulina y el uso de estimulantes o productos anorexígenos.

Se debe interrumpir el clorhidrato de anfebutamona y no se debe volver a empezar en pacientes que muestren convulsión durante el tratamiento.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se debe suspender el clorhidrato de anfebutamona inmediatamente en pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (véase Reacciones Adversas). Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden continuar, incluso después de la suspensión del medicamento. Por lo tanto, se debe arreglar un monitoreo clínico adecuado.

#### Insuficiencia hepática

En el hígado, se metaboliza de forma extensiva la anfebutamona en metabolitos activos, que se metabolizarán posteriormente. No hay diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de anfebutamona entre los pacientes con cirrosis hepática moderada y voluntarios saludables. Mientras tanto, los niveles plasmáticos de anfebutamona mostraron mayor variabilidad entre los pacientes de forma individual. Por lo tanto, se debe usar el clorhidrato de anfebutamona con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y la reducción en la frecuencia de las dosis se debe considerar en pacientes con cirrosis hepática ligera a moderada (véase Posología y Modo de Usar y Propiedades Farmacocinéticas, en Características Farmacológicas).

Se debe utilizar el clorhidrato de anfebutamona con extremo cuidado en pacientes con cirrosis hepática grave. En estos pacientes, se deberá reducir la frecuencia de las dosis, ya que puede ser que los niveles sanguíneos de anfebutamona se muestren sustancialmente aumentados, en que puede ocurrir la acumulación de la sustancia hasta un punto de mayor extenso que lo habitual (véase Posología y Modo de Usar y Propiedades Farmacocinéticas, en Características Farmacológicas). Se deben monitorear todos los pacientes con insuficiencia hepática, en virtud de la posibilidad de efectos adversos, que pueden indicar altos niveles del medicamento o de sus metabolitos, como insomnio, boca seca y convulsiones.

#### Insuficiencia renal

Después de pasar por el hígado, se metaboliza la anfebutamona, y se metabolizarán los metabolitos activos posteriormente y se eliminarán por los riñones. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal deben comenzar el tratamiento con dosis y/o frecuencia reducidas, ya que tanto la anfebutamona como sus metabolitos tienden a acumularse hasta un punto de mayor extenso que lo habitual en estos individuos. Se debe monitorear cuidadosamente el paciente en relación con las



posibles reacciones adversas (por ejemplo: insomnio, boca seca y convulsiones), que podrían indicar altos niveles del medicamento o de sus metabolitos.

#### Ancianos

La experiencia clínica con la anfebutamona no demostró cualquier diferencia en la tolerabilidad entre los pacientes ancianos y los otros pacientes. Mientras tanto, no se puede ignorar la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos a la anfebutamona. Por esto motivo, pueden requerir la reducción de la dosis y/o de la frecuencia de las dosis (véase Propiedades Farmacocinéticas, en Características Farmacológicas).

#### Niños y adolescentes menores de 18 años

El tratamiento con antidepresivos está asociado al aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos de suicidio en niños y adolescentes con trastorno depresivo principal y otros trastornos psiquiátricos.

#### Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio asociados con trastornos psiquiátricos

Los pacientes con depresión pueden experimentar empeoramiento de los síntomas depresivos y/o la aparición de ideación y comportamientos de suicidio (tendencia de suicidio), si bien estén tomando o no medicaciones antidepresivas. Este riesgo persiste hasta que ocurra la remisión significativa. Como existe la posibilidad de que no ocurra mejora durante las primeras semanas o más de tratamiento, se deben monitorear rigurosamente los pacientes para la detección de empeoramiento clínico (incluyendo desarrollo de nuevos síntomas) y tendencia de suicidio, principalmente en el comienzo de un ciclo de tratamiento o en las ocasiones de cambio de la dosis, bien sea aumento o disminución. Según la experiencia clínica general con todos los tratamientos antidepresivos, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de pensamientos y conductas suicidas, los adultos jóvenes y los pacientes que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, un metaanálisis de ensayos clínicos de fármacos antidepresivos controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos de suicidio asociados con el uso de antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años. Los pacientes (y las personas que los cuidan) deben ser advertidos de la necesidad de ser conscientes de cualquier empeoramiento de la enfermedad (incluido el desarrollo de nuevos síntomas) y/o la aparición de ideación/comportamientos de suicidio o pensamientos de hacerse daño y deben buscar atención

médica de inmediato si aparecen estos síntomas. Debe reconocerse que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos puede estar relacionada con la enfermedad subyacente o con el tratamiento farmacológico (véase Síntomas neuropsiquiátricos que incluyen manía y trastorno bipolar, a continuación, y Reacciones adversas).

Puede ser necesario considerar el cambio de régimen terapéutico, así como la posible suspensión de la medicación, en pacientes que hayan experimentado un empeoramiento clínico (incluido el desarrollo de nuevos síntomas) y/o la aparición de ideas y comportamientos suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, repentinos en inicio, o si no formaban parte de los síntomas inicialmente presentados por el paciente

Síntomas neuropsiquiátricos, que incluyen manía y trastorno bipolar.

Se han relatado síntomas neuropsiquiátricos (ver Reacciones Adversas). En particular, se han observado síntomas psicóticos y maníacos, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial del trastorno bipolar. En general, se considera (aunque esto no se ha establecido en estudios controlados) que el tratamiento de este episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de que se precipite un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Los datos clínicos limitados sobre el uso de anfebutamona en combinación con estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar sugieren una baja tasa de cambio a manía. Antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser evaluados adecuadamente para determinar si están en riesgo de padecer trastorno bipolar. Esta evaluación debe incluir un historial psiquiátrico detallado, incluidos los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

La experiencia clínica con el uso de anfebutamona para tratar la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular es limitada. Se debe tener precaución si se usa clorhidrato de anfebutamona en estos pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que la anfebutamona se tolera bien en un estudio para dejar de fumar en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica.

Presión arterial

En un estudio de individuos no deprimidos (incluidos fumadores y no fumadores) con hipertensión en estadio I no tratada, la anfebutamona no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la presión arterial. Sin embargo, se han recibido informes espontáneos de aumento de la presión arterial (a veces grave) (véase Reacciones Adversas), y el uso concomitante de anfebutamona y un sistema transdérmico de nicotina puede resultar en presión arterial elevada (véase Interacciones medicamentosas).

#### Vías de administración inadecuadas

La anfebutamona es solo para uso oral. Se ha notificado la inhalación de comprimidos triturados o la inyección de anfebutamona disuelta, lo que puede provocar una rápida liberación y absorción, además de una posible sobredosis. Se han notificado convulsiones y/o casos de muerte cuando se administró la anfebutamona por vía intranasal o por inyección parenteral.

#### Efectos en la habilidad de conducir y operar máquinas

Como ocurre con otras sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, la anfebutamona puede afectar la capacidad para realizar tareas que requieren razonamiento, habilidades cognitivas y motoras. Por tanto, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que el clorhidrato de anfebutamona no ha afectado negativamente a su rendimiento.

#### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de la anfebutamona en la fertilidad humana. Un estudio de reproducción en ratas no mostró evidencia de fertilidad alterada a dosis hasta 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m<sup>2</sup>.

#### Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sobre los resultados del embarazo después de la exposición materna a la anfebutamona en el primer trimestre han informado una asociación con un mayor riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares congénitas. Estos resultados no son consistentes en todos los estudios. El médico debe considerar la opción de tratamientos alternativos para mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas, y solo debe recetar anfebutamona si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. La proporción de defectos cardíacos congénitos observados prospectivamente en embarazos con exposición prenatal a la anfebutamona en el primer trimestre en el Registro internacional de embarazos fue de 9/675 (1,3%). Un estudio retrospectivo de la base de datos de asistencia incluyó a 7.005 bebés. Según estos datos, entre los bebés de mujeres que usaron anfebutamona en el primer trimestre del embarazo (n = 1213 bebés), la frecuencia de malformaciones congénitas fue del 2,3% y la de malformaciones cardiovasculares fue del 1,1%. Entre los bebés de las que en el mismo período de embarazo tomaron otros antidepresivos (n = 4.743 bebés), las proporciones fueron las mismas: 2,3% y 1,1%, respectivamente. Las tasas de bebés cuyas madres solo usaron anfebutamona después del primer trimestre del embarazo (n = 1.049 bebés) fueron del 2,2% y el 1%.

En un análisis de casos y controles retrospectivo, utilizando datos del Estudio Nacional de Prevención de Malformaciones Congénitas (*National Birth Defects Prevention Study*), hubo 12.383 casos de recién nacidos y 5.869 recién nacidos de control. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de un defecto en el flujo del tracto cardíaco izquierdo en el niño y el autoinforme del uso de anfebutamona materna al inicio del embarazo ( $n = 10$ ; CR ajustado = 2,6 IC 95% 1,2, 5.7). No se observó asociación entre el uso de anfebutamona materna y cualquier otro tipo de defecto cardíaco o todas las categorías de defectos cardíacos combinados. Un análisis reciente de un caso control informado por el *Slope Epidemiology Center Birth Defects* incluyó 7.913 casos de recién nacidos con defectos cardíacos y 8.611 controles. Esto no encontró ningún aumento estadísticamente significativo en los defectos de flujo en el tracto cardíaco izquierdo con el uso de anfebutamona materna ( $n = 2$ ; CR ajustado = 0,4; IC del 95%: 0,1; 1,6). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa para los defectos del tabique ventricular ( $n = 17$ ; CR ajustado = 2,5; IC del 95%: 1,3; 5,0) después del uso de anfebutamona durante el primer trimestre.

Categoría D de riesgo en el embarazo.

No se debe utilizar este medicamento por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista. Informe inmediatamente su médico en caso de sospecho de embarazo.

Lactancia

Se demostró que se eliminan la anfebutamona y sus metabolitos por la leche materna. Por lo tanto, debido a las reacciones adversas potenciales, se recomienda que madres que estén recibiendo tratamiento con clorhidrato de anfebutamona no amamenten.

Este producto contiene anfebutamona, que está incluida en la lista de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidoping.

Este medicamento puede causar doping.

Carcinogénesis/mutagénesis

Los estudios de oncogenicidad en ratas y ratones confirmaron la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

Toxicología animal y/o farmacológica

Se han observado cambios hepáticos en estudios con animales, pero estos reflejan la acción de un inductor de enzima hepática. En humanos, a dosis clínicas, no hay evidencia de inducción enzimática, lo que sugiere que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen solo una importancia limitada en la evolución y evaluación de riesgos de la anfebutamona.

#### Teratogenicidad

No hay evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos a dosis de hasta 11 y 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ , respectivamente (exposición a dosis alta en uno de los estudios en ratas, a  $300 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ , fue 1,7 veces la dosis humana, según los valores de ABC en estado estacionario). En conejos, se observó un ligero aumento en los cambios esqueléticos (mayor incidencia de variación anatómica común de una costilla torácica accesoria y osificación tardía de las falanges) a dosis aproximadamente iguales a la dosis máxima humana o superior, y el peso fetal disminuyó en dosis maternas tóxicas. Con exposiciones de hasta 7 veces la dosis humana máxima recomendada basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ , no se observaron eventos adversos en la descendencia de ratos en las que se administró anfebutamona antes del apareamiento y durante la gestación y la lactancia.

## 6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios in vitro indican que la anfebutamona se metaboliza a su principal metabolito activo, hidroxianfebutamona, principalmente a través del citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (véase Propiedades farmacocinéticas, en Características farmacológicas). Se debe tener cuidado al administrar clorhidrato de anfebutamona concomitantemente con medicamentos que afectan la isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, triclopídina y clopidogrel.

Aunque la anfebutamona no se metaboliza por la isoenzima CYP2D6, los estudios in vitro con citocromos humanos P450 han demostrado que la anfebutamona y el hidroxianfebutamona son inhibidores de la vía CYP2D6. En un estudio farmacocinético en humanos, la administración de anfebutamona aumentó los niveles plasmáticos de desipramina. Este efecto se mantuvo durante al menos siete días después de la última dosis de anfebutamona. El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados predominantemente por esta isoenzima (como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRS, TCA, antipsicóticos) debe iniciarse a la dosis más baja, de acuerdo con el rango de dosis de la medicación concomitante. Si se agrega la anfebutamona al tratamiento en pacientes que ya están recibiendo medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6, se debe considerar la reducción de la dosis del medicamento original, particularmente para aquellos medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho (véase Propiedades farmacocinéticas, en Características farmacológicas).

Los medicamentos que requieren activación metabólica por CYP2D6 para ser eficaces (por ejemplo, tamoxifeno) pueden tener una eficacia reducida cuando se administran concomitantemente con inhibidores de CYP2D6, como anfebutamona.

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

Dado que la anfebutamona se metaboliza ampliamente, la coadministración con medicamentos capaces de inducir el metabolismo (como carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, ritonavir y efavirenz) o inhibirlo puede afectar su actividad clínica.

En una serie de estudios con pacientes sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg combinados con lopinavir 400 mg dos veces al día redujeron la exposición de anfebutamona y sus principales metabolitos de forma dosis-dependiente en aproximadamente un 20% a un 80%. De manera similar, efavirenz 600 mg, una vez al día durante dos semanas, redujo la exposición de anfebutamona y sus principales metabolitos de una manera dependiente de la dosis en aproximadamente un 55%. Se cree que este efecto de ritonavir/lopinavir y efavirenz ocurre debido a la inducción del metabolismo de la anfebutamona. Los pacientes que reciben cualquiera de estos medicamentos asociados con anfebutamona pueden necesitar dosis más altas de anfebutamona, pero no se debe exceder la dosis máxima recomendada.

Aunque no existen estudios clínicos que identifiquen interacciones farmacocinéticas entre anfebutamona y alcohol, hay informes raros de eventos adversos neuropsiquiátricos o tolerancia reducida al alcohol en pacientes que consumen bebidas alcohólicas durante el tratamiento. Se debe minimizar o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Los datos clínicos limitados sugieren una alta incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que recibieron anfebutamona junto con levodopa o amantadina. La administración concomitante de clorhidrato de anfebutamona en pacientes que toman levodopa o amantadina debe usarse con precaución.

El uso concomitante de clorhidrato de anfebutamona y Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) puede resultar en presión arterial elevada.

Varias dosis orales de anfebutamona no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis única de lamotrigina en 12 sujetos y mostraron solo un ligero aumento en el área bajo la curva (ABC) del glucurónido de lamotrigina.

La coadministración de digoxina con anfebutamona puede disminuir los niveles de digoxina. El ABC<sub>0-24h</sub> de digoxina disminuyó 1,6 veces y la depuración renal aumentó 1,8 veces en un estudio con voluntarios sanos.

#### Pruebas de laboratorio

Se ha demostrado que la anfebutamona interfiere con las pruebas utilizadas para detectar drogas en la orina, lo que puede resultar en falsos positivos, en particular para las anfetaminas. Debe utilizarse un método de laboratorio alternativo más específico para confirmar un resultado positivo.

## **7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO**

Conservar en su envase original a no más de 30°C.

## **8. POSOLOGÍA Y MODO DE USAR**

Los comprimidos de clorhidrato de anfebutamona deben tragarse enteros. Los comprimidos no deben partirse, triturarse ni masticarse, ya que esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos, incluidas convulsiones. El clorhidrato de anfebutamona se puede administrar con o sin alimentos.

No se debe partir, abrir o masticar este medicamento. Adultos

La dosis máxima diaria de clorhidrato de anfebutamona recubierto de liberación prolongada es de 300 mg. Debe haber un intervalo de al menos 24 horas entre dosis sucesivas.

El insomnio es un efecto adverso muy común, a menudo transitorio, y puede reducirse evitando la administración de medicamentos cerca de la hora de acostarse (siempre que haya un intervalo de al menos 24 horas entre las dosis) o, si está clínicamente indicado, reducir la dosis.

Tratamiento inicial:

La dosis inicial es de 150 mg, administrada como dosis única diaria, por la mañana. Los pacientes que no responden adecuadamente a la dosis de 150 mg/día pueden beneficiarse de un aumento de la dosis habitual para adultos de 300 mg/día, administrada por la mañana. La dosis máxima diaria es de 300 mg una vez al día. El inicio de la acción de la anfebutamona se observó dentro de los 14 días posteriores al inicio del tratamiento. El efecto antidepresivo completo del clorhidrato de anfebutamona puede no ser evidente hasta después de unas pocas semanas de tratamiento, como es el caso de casi todos los antidepresivos.

Pacientes que estaban siendo tratados con el clorhidrato de anfebutamona comprimidos recubiertos de liberación lenta:

Cuando se cambie el tratamiento del paciente de clorhidrato de anfebutamona comprimido recubierto de liberación lenta a clorhidrato de anfebutamona comprimidos recubiertos de liberación prolongada, se debe administrar la misma dosis diaria máxima cuando sea posible. Los pacientes que están siendo tratados actualmente con 300 mg/día de clorhidrato de anfebutamona comprimido recubierto (por ejemplo, 150 mg dos veces al día) pueden cambiar el tratamiento a 300 mg de clorhidrato de anfebutamona comprimido recubierto de liberación prolongada una vez al día.

Terapia de mantenimiento:

Se considera que los episodios agudos de depresión requieren seis meses o más de tratamiento con medicamentos antidepresivos. Se ha demostrado que el clorhidrato de anfebutamona comprimido

recubierto de liberación prolongada (300 mg/día) es eficaz durante tratamientos prolongados (estudios de hasta un año de duración).

Niños y adolescentes con menos de 18 años

El uso de clorhidrato de anfebutamona no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años (véase Advertencias y Precauciones). No se han establecido la seguridad y la eficacia del clorhidrato de anfebutamona en comprimidos en pacientes menores de 18 años.

Ancianos:

No se puede eliminar una mayor sensibilidad de algunos ancianos a la anfebutamona. Así, la reducción en la frecuencia y/o en la dosis puede ser necesaria. (véase Advertencias y Precauciones).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Se debe utilizar el clorhidrato de anfebutamona con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Ante la mayor variación de la farmacocinética en pacientes con cirrosis hepática ligera a moderada, se debe considerar la reducción en la frecuencia de la dosificación (véase Advertencias y Precauciones). En estos casos, se debe usar el clorhidrato de anfebutamona con extremo cuidado en pacientes con cirrosis hepática grave. En estos pacientes, la dosis no debe exceder 150 mg en días alternados (véase Advertencias y Precauciones).

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Se debe comenzar el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal con frecuencia y/o dosis reducidas, ya que la anfebutamona y sus metabolitos activos se pueden acumular en estos pacientes más que lo normal. (véase Advertencias y Precauciones).

**No se debe partir, triturar o masticar este medicamento.**

## 9. REACCIONES ADVERSAS

Los datos a continuación proporcionan información sobre reacciones adversas, identificadas en estudios clínicos, enumeradas por frecuencia de reacciones.



Reacciones muy frecuentes ( $> 1/10$ ): insomnio, dolor de cabeza, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Reacciones frecuentes ( $> 1/100$  y  $< 1/10$ ): reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, anorexia, agitación, ansiedad, temblor, vértigo, trastornos del gusto, trastornos de la visión, tinnitus, aumento de la presión arterial (en algunos casos, grave), calor y enrojecimiento, dolor abdominal, estreñimiento, erupción (erupción), picazón, sudoración, fiebre, dolor de pecho, astenia.

Reacciones poco frecuentes ( $> 1/1.000$  y  $< 1/100$ ): pérdida de peso, depresión, confusión mental, taquicardia, trastornos de concentración.

Reacción rara ( $> 1/10.000$  y  $< 1.000$ ): convulsiones (véase Advertencias y Precauciones).

Reacciones muy raras ( $< 1/10.000$ ): Reacciones de hipersensibilidad más graves, que incluyen angioedema, disnea, broncoespasmo y shock anafiláctico; También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con exantema y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad tardía. Estos síntomas pueden parecerse a los de la enfermedad del suero. Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, sueños anormales, despersonalización, delirio, ideación paranoica; cambios en la glucosa en sangre, hiponatremia; distonía, ataxia, parkinsonismo, cambios en la coordinación motora, cambios en la memoria, parestesias, síncope; palpitaciones vasodilatación, hipotensión postural; elevación del nivel de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson; movimientos involuntarios; aumento de la frecuencia o retención urinarias; incontinencia urinaria.

#### Datos después de la comercialización

Se identificaron las reacciones adversas a continuación durante el uso tras la aprobación del clorhidrato de anfebutamona. Como se relataron estas reacciones voluntariamente por una población con tamaño incierto, ni siempre es posible estimar la frecuencia o establecer una relación de exposición al medicamento.

Generales: artralgia, mialgia y fiebre con exantema y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad tardía. Estos síntomas pueden parecerse a los de la enfermedad del suero (véase Advertencias y precauciones).

Cardiovascular: hipertensión (en algunos casos grave), hipotensión ortostática, bloqueo cardíaco de tercer grado.

Endocrino: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiperglucemia e hipoglucemia.

Gastrointestinal: esofagitis y hepatitis.

Circulatorio y linfático: equimosis, leucocitosis, leucopenia y trombocitopenia. Se observaron cambios en el RNI y/o TP, raramente asociados con complicaciones hemorrágicas o trombóticas, cuando se administró concomitantemente la anfebutamona con Warfarina.

Musculoesquelético: rigidez/rabdomiólisis y debilidad musculares.

Sistema nervioso: agresión, coma, suicidio completo, delirio, sueños anormales, ideas paranoicas, parestesia, inquietud, intento de suicidio y discinesia tardía desenmascarada.

Piel y apéndices cutáneos: síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, dermatitis exfoliativa y urticaria.

Sentidos especiales: tinnitus y aumento de la presión intraocular.

## **10. SOBREDOSIS**

Se han notificado casos de ingestión aguda de dosis hasta 10 veces superiores a las dosis terapéuticas máximas. Además de los eventos descritos en el punto Reacciones adversas, la sobredosis ha causado síntomas que incluyen somnolencia, nivel reducido de conciencia y cambios en el ECG, como trastornos de la conducción (incluida la prolongación del intervalo QRS) y arritmias. Se han reportado algunos casos que resultaron en muerte.

Tratamiento: en caso de sobredosis, se debe hospitalizar al paciente. Se deben controlar el ECG y los signos vitales. Es necesario asegurar la oxigenación y la ventilación adecuadas. También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce ningún antídoto específico para la anfebutamona. El manejo futuro debe realizarse de acuerdo con las indicaciones clínicas y recomendaciones del centro de toxicología de referencia, cuando esté disponible.