DISPOSICIÓN Nº 5512

BUENOS AIRES, 31 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007552-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / CLORHIDRATO DE BUPROPION, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg – CLORHIDRATO DE BUPROPION 300 mg, aprobada por Certificado Nº 54.058.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / CLORHIDRATO DE BUPROPION, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg – CLORHIDRATO DE BUPROPION 300 mg, aprobada por Certificado Nº 54.058 y Disposición Nº 5137/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 62.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5137/07 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 38, de

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.058 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007552-14-1

DISPOSICIÓN Nº 5512

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....5512...a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.058 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: WELLBUTRIN XL / CLORHIDRATO DE BUPROPION, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg – CLORHIDRATO DE BUPROPION 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5137/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008196-07-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0577/11.-	Prospectos de fs. 27 a 62, corresponde desglosar de fs. 27 a 38.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Autorización Nº 54.058 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....31.JUL.2014.....

Expediente Nº 1-0047-0000-007552-14-1

DISPOSICIÓN Nº **5512**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

5512

A.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

WELLBUTRIN XL®
CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg - 300 mg
Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV) Industria Alemana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido de liberación extendida de **WELLBUTRIN XL® 150 mg** contiene:
Clorhidrato de Bupropion 150 mg; Alcohol polivinílico 5,3 mg; Behenato de glicerilo 4,7 mg; Etilcelulosa 100 12,0 mg; Povidona 9,0 mg; Polietilenglicol 1450 3,46 mg; Dispersión de copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L30 D-55) 4,59 mg; Dióxido de silicio 1,72 mg; Citrato de trietilo 0,23 mg; Tinta negra para impresión trazas.

Cada comprimido de liberación extendida de **WELLBUTRIN XL® 300 mg** contiene:
Clorhidrato de Bupropion 300 mg; Alcohol polivinílico 10,6 mg; Behenato de glicerilo 9,4 mg; Etilcelulosa 100 13,05 mg; Povidona 12,4 mg; Polietilenglicol 1450 4,24 mg; Dispersión de copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L30 D-55) 6,86 mg; Dióxido de silicio 2,57 mg; Citrato de trietilo 0,35 mg; Tinta negra para impresión trazas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antidepresivo (Código ATC: N06AX12).

INDICACIONES:
Adultos:
WELLBUTRIN XL® está indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor (DSM-IV).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades Farmacodinámicas
Bupropion 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 bupropion como antidepresivo. No obstante, se supone que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.
En un estudio realizado con voluntarios sanos, no se observó un efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTcF tras 14 días de tratamiento hasta alcanzar el equilibrio estacionario, entre los comprimidos de bupropion de liberación extendida (450 mg/día) y el placebo.
La actividad antidepresiva de bupropion 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 **WELLBUTRIN XL®** y 1.868 pacientes a los que se les administró bupropion en formulación para administración 2 veces/día. Siete de los estudios examinaron la eficacia de **WELLBUTRIN XL®**: 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 bupropion 2 veces/día, se consideran de apoyo sobre la base de la bioequivalencia de los comprimidos de **WELLBUTRIN XL®** (una vez/día) y bupropion 2 veces/día.
WELLBUTRIN XL® 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 **WELLBUTRIN XL®** 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 de 2 de los 4 estudios realizados en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

Estados Unidos con **WELLBUTRIN XL®** (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 habían respondido a 8 semanas de tratamiento agudo con bupropion 2 veces/día (300 mg/día) en una fase abierta, fueron aleatorizados a recibir bupropion 2 veces/día o placebo durante las 44 semanas siguientes. Bupropion 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 bupropion 2 veces/día y placebo, respectivamente.

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción:
Tras la administración oral de 300 mg de clorhidrato de bupropion una vez al día en forma de un comprimido de liberación extendida a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas ($C_{máx}$) 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 ABC de hidroxibupropion son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de bupropion. La $C_{máx}$ de treohidrobupropion en estado de equilibrio estacionario es comparable a la $C_{máx}$ de bupropion, mientras que el ABC de treohidrobupropion es aproximadamente 5 veces mayor que el de bupropion, siendo las concentraciones plasmáticas de eritrobupropion comparables a las de bupropion. Los niveles plasmáticos máximos de hidroxibupropion se alcanzan después de unas 7 horas, mientras que los de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion se alcanzan después de unas 8 horas. Los valores del ABC y de la $C_{máx}$ de bupropion y de sus metabolitos activos hidroxibupropion y treohidrobupropion 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 bupropion; los datos de excreción en orina, sin embargo, señalan que al menos un 87% de la dosis de bupropion es absorbida.
La absorción de bupropion comprimidos de liberación extendida no está significativamente afectada cuando se toma junto con alimentos.

Distribución:
Bupropion se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aparente de aproximadamente 2.000 litros.
Bupropion, hidroxibupropion y treohidrobupropion se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente).
Bupropion y sus metabolitos activos se excretan en leche humana. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que bupropion y sus metabolitos activos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Estudios en voluntarios sanos con tomografía de emisión de positrones, demuestran que bupropion 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:
Bupropion se metaboliza ampliamente en humanos. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos en plasma: hidroxibupropion y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropion y eritrohidrobupropion. Éstos pueden tener importancia clínica, ya que sus concentraciones en plasma son tan altas o más que las de bupropion. 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 bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropion, principalmente por la CYP2B6, y en menor medida, por CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 y 2E1. Por el contrario, la formación de treohidrobupropion implica un proceso de reducción del grupo carbonilo, en el cual no intervienen las isoenzimas del citocromo P450 (Ver **Interacciones**).
No se ha estudiado qué capacidad tienen treohidrobupropion y eritrobupropion para inhibir la acción del citocromo P450.
Bupropion e hidroxibupropion son inhibidores de la isoenzima CYP2D6, siendo los valores de Ki de 21 y 13,3 µM, respectivamente (Ver **Interacciones**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

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

Eliminación:
Después de administrar por vía oral 200 mg de ^{14}C-bupropion en humanos, se recuperó en orina y heces un 87% y 10% de la dosis radiactiva, respectivamente. La fracción de la dosis oral de bupropion que se excretó de forma inalterada fue sólo del 0,5%, un hallazgo concordante con el extenso metabolismo de bupropion. Menos del 10% de esta dosis marcada con ^{14}C fue recogida en la orina en forma de metabolitos activos.
El clearance aparente medio tras administración por vía oral de clorhidrato de bupropion es de aproximadamente 200 l/h y la vida media promedio de eliminación de bupropion es de aproximadamente 20 horas.
La vida media de eliminación de hidroxibupropion es de aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente), y los valores de ABC en el estado estacionario son 8 y 1,6 veces superiores a los de bupropion, respectivamente. El estado estacionario para bupropion y sus metabolitos se alcanza en 8 días.
La película de recubrimiento insoluble de los comprimidos de liberación extendida puede permanecer intacta durante el tránsito intestinal y eliminarse en las heces.

Grupos de Pacientes Especiales:
Pacientes con insuficiencia renal:
La eliminación de bupropion 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 bupropion y/o sus metabolitos aumentó (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia hepática:
La farmacocinética de bupropion 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En pacientes con cirrosis hepática severa, los valores de $C_{máx}$ y ABC de bupropion 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 vida media fue también más prolongada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxibupropion, la $C_{máx}$ media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el ABC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{máx}$ más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de la vida media fueron más prolongadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, la $C_{máx}$ media tendió a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el ABC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de $T_{máx}$ más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la vida media promedio más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pacientes de edad avanzada:
Los estudios farmacocinéticos realizados con pacientes de edad avanzada han demostrado resultados variables. En un estudio con dosis única se ha demostrado que la farmacocinética de bupropion y la de sus metabolitos en pacientes de edad avanzada no se diferencian de las correspondientes en adultos más jóvenes. En otro estudio farmacocinético, a dosis únicas y dosis repetidas, se ha señalado que bupropion 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 jóvenes, pero no puede descartarse que los pacientes de edad avanzada presenten una mayor sensibilidad (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Liberación in vitro de bupropion con alcohol:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Tecnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

Análisis *in vitro* demuestran que a altas concentraciones de alcohol (hasta un 40%), el bupropion se libera más rápidamente de los comprimidos de liberación extendida (hasta un 20% disuelto a las 2 horas) (Ver Interacciones).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Los comprimidos de **WELLBUTRIN XL®** 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 **WELLBUTRIN XL®** pueden tomarse con o sin alimentos.

Uso en Adultos
La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día. En los estudios clínicos no se ha establecido una dosis óptima. Si no se observa una mejoría tras 4 semanas de tratamiento con la dosis de 150 mg, ésta puede incrementarse hasta 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 bupropion. Al igual que otros antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de **WELLBUTRIN XL®** 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 bupropion 2 veces/día
Cuando se cambia el tratamiento de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de bupropion, de administración 2 veces al día, a **WELLBUTRIN XL®** comprimidos de liberación extendida una vez al día, se debe administrar la misma dosis total diaria, siempre que sea posible.

Uso en niños y adolescentes
WELLBUTRIN XL® no está indicado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). No se ha establecido la eficacia y seguridad de **WELLBUTRIN XL®** en pacientes menores de 18 años de edad.

Aumento de la dosis por encima de 300 mg/día:
Un aumento de la dosis hasta un máximo de 450 mg/día, administrada como dosis única (una vez por día), puede ser considerado en pacientes en quienes no se observa una mejoría clínica luego de varias semanas de tratamiento a una dosis de 300 mg/día.

Uso en pacientes de edad avanzada
La eficacia no se ha demostrado de forma concluyente en los pacientes de edad avanzada. En un estudio 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.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
WELLBUTRIN XL® debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Debido a que en pacientes con insuficiencia leve a moderada aumenta la variabilidad farmacocinética, la dosis recomendada en esta población es de 150 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
La dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día, debido a que bupropion y sus metabolitos activos pueden acumularse en estos pacientes en una cantidad mayor de lo habitual (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Interrupción del tratamiento
Aunque en los estudios clínicos con **WELLBUTRIN XL®** no se observaron reacciones de retirada (medidas como acontecimientos adversos comunicados espontáneamente, en lugar de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS

datos recogidos mediante escalas de evaluación), puede considerarse realizar una reducción progresiva del tratamiento. Bupropion es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas y no puede descartarse que se produzca un efecto rebote o reacciones de retirada.

CONTRAINDICACIONES:
WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bupropion o a alguno de los excipientes de la formulación.
WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes que tomen otros medicamentos que contengan bupropion, ya que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente y para evitar sobredosis.
WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes con un trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones.
WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes con un tumor del sistema nervioso central (SNC).
WELLBUTRIN XL® 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, benzodiacepinas y fármacos del tipo de las benzodiacepinas).
WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave.
WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.
Está contraindicado del uso concomitante de **WELLBUTRIN XL®** e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deben transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con **WELLBUTRIN XL®**. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: Ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Arrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Convulsiones
No debe excederse la dosis recomendada de los comprimidos de liberación prolongada de bupropion, ya que la administración de bupropion está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. En los ensayos clínicos con bupropion comprimidos de liberación extendida, 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 **WELLBUTRIN XL®** en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. **WELLBUTRIN XL®** 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 (por ejemplo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante).
- Uso abusivo de alcohol (ver también **CONTRAINDICACIONES**).
- Historia de traumatismo craneal.
-
- Diabetes tratada con hipoglucemiantes orales o insulina.
- Uso de estimulantes o productos anorexígenos.

La administración de **WELLBUTRIN XL®** debe interrumpirse, y no reiniciarse, en pacientes que tengan convulsiones durante el tratamiento.

Interacciones (Ver **Interacciones**)
Debido a interacciones farmacocinéticas, los niveles plasmáticos de bupropion o sus metabolitos pueden alterarse, lo que puede aumentar la posibilidad de aparición de reacciones adversas (por ejemplo sequedad de boca, insomnio, convulsiones). Por consiguiente, se tendrá precaución cuando se administre concomitantemente bupropion con fármacos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de bupropion.
Bupropion inhibe el metabolismo a través del citocromo P450 2D6. Se aconseja tener precaución cuando se administren concomitantemente fármacos que se metabolicen por esta enzima.
Datos de la literatura indican que los metabolitos que inhiben el CYP2D6 pueden producir una concentración reducida de endoxifeno que es el metabolito activo de tamoxifeno. Por lo tanto, el uso de bupropion, que es un inhibidor del CYP2D6, se debe evitar cuando sea posible durante el tratamiento con tamoxifeno (Ver **Interacciones**).

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 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 meta-análisis de estudios 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Arrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

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 **REACCIONES ADVERSAS**).
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 **REACCIONES ADVERSAS**). 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 estudios 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 bupropion 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 bupropion es bajo.
Existe poca experiencia clínica sobre la administración de bupropion en pacientes con terapia electroconvulsiva (TEC). Se debe ejercer especial atención en aquellos pacientes que reciban TEC de forma concomitante con el tratamiento con bupropion.

Hipersensibilidad
Debe interrumpirse rápidamente la administración de **WELLBUTRIN XL®** 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 **WELLBUTRIN XL®** 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 **REACCIONES ADVERSAS**). En la mayoría de los pacientes, los síntomas mejoraron tras interrumpir la administración de bupropion e iniciar tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides y se resolvieron con el tiempo.

Enfermedad cardiovascular
Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion 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, bupropion fue generalmente bien tolerado en estudios de deshabituación tabáquica en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

Presión arterial
Bupropion ha demostrado no inducir incrementos significativos en la presión arterial en pacientes no deprimidos con hipertensión en estadío I. Sin embargo, en la práctica clínica, se

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) y requiere tratamiento agudo, en pacientes que recibieron bupropion. Esto se ha observado en pacientes que podían tener hipertensión preexistente o no. Se debe determinar la presión arterial al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de **WELLBUTRIN XL®**.
El uso concomitante de bupropion y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede dar lugar a aumentos en la presión arterial.

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

Insuficiencia hepática – Bupropion 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 bupropion en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de bupropion fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, **WELLBUTRIN XL®** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).
Todos los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados estrechamente para determinar posibles efectos adversos (por ejemplo insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados.

Insuficiencia renal – Bupropion se excreta principalmente en orina en forma de sus metabolitos. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal, bupropion y sus metabolitos pueden acumularse en mayor grado que el habitual. El paciente debe ser vigilado estrechamente para detectar posibles reacciones adversas (por ejemplo insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Interferencia con los análisis de orina
Dado que bupropion tiene una estructura química similar a las anfetaminas, bupropion 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.

Interacciones
Como los inhibidores de la monoaminoxidasa A y B también potencian las vías catecolaminérgicas, mediante un mecanismo diferente al de bupropion, está contraindicado el uso concomitante de **WELLBUTRIN XL®** e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (Ver **CONTRAINDICACIONES**), 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 **WELLBUTRIN XL®**. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

El efecto de bupropion sobre otros medicamentos
Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, bupropion y su principal metabolito, hidroxibupropion, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de clorhidrato de bupropion y desipramina a voluntario 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 ABC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 se mantuvo durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de bupropion.
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 (por ejemplo desipramina, imipramina), antipsicóticos (por ejemplo risperidona, tioridazina),

GlaxoSmithKline Argentina S.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 35 MSP DE ENTRADAS

betabloqueantes (por ejemplo metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y anti-arrítmicos de la clase C1 (por ejemplo propafenona, flecainida). Si se añade **WELLBUTRIN XL®** 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 **WELLBUTRIN XL®** en comparación con los riesgos potenciales.
Los medicamentos que requieren de una activación metabólica por el CYP2D6 para que sean efectivos (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran conjuntamente con inhibidores del CYP2D6 como bupropion (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Aunque citalopram (un ISRS) no se metaboliza principalmente por la CYP2D6, en un estudio clínico se observó que bupropion incrementó la $C_{máx}$ y el ABC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente.

El efecto de otros medicamentos sobre bupropion
Bupropion es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropion, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas). La coadministración de medicamentos que pueden afectar al metabolismo de bupropion a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida, isofosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropion y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropion. Las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropion a través de la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropion/hidroxibupropion, se desconocen en la actualidad.
Como bupropion se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropion conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (por ejemplo carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz) o que inhiben el metabolismo (por ejemplo 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 bupropion y sus principales metabolitos se redujo aproximadamente entre un 20 y un 80% dependiendo de la dosis empleada (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).
Asimismo, efavirenz 600 mg administrado una vez al día durante dos semanas redujo la exposición de bupropion 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 la depresión mayor.
Los pacientes que reciben cualquiera de estos medicamentos con bupropion pueden necesitar un incremento de la dosis de bupropion sin superar la dosis máxima recomendada.

Otra información sobre interacciones
La administración concomitante de **WELLBUTRIN XL®** 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 (por ejemplo náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos – Ver **REACCIONES ADVERSAS**) en pacientes que reciben bupropion junto con levodopa o con amantadina.
Aunque los datos clínicos no han identificado la existencia de una interacción farmacocinética entre bupropion 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 bupropion. Durante el tratamiento con **WELLBUTRIN XL®** el consumo de alcohol debe evitarse o reducirse al mínimo.
No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropion y benzodiacepinas administrados de forma concomitante. De acuerdo a las rutas metabólicas *in vitro*, no existen razones para tal interacción. Tras la administración concomitante de bupropion 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 bupropion con antidepresivos (excepto desipramina y citalopram), benzodiacepinas (excepto diazepam), o neurolépticos. Así mismo, existe una experiencia clínica limitada del uso con la Hierba de San Juan (hipérico).
El uso concomitante de **WELLBUTRIN XL®** y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

puede provocar elevaciones de la presión arterial.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad
En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de bupropion varias veces mayores que las terapéuticas para humanos han producido, entre otros, los siguientes síntomas relacionados con la dosis: ataxia y convulsiones en ratas, debilidad general, temblores y emesis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. Debido a la inducción enzimática en animales, que no ocurre en humanos, las exposiciones sistémicas en animales fueron similares a las exposiciones sistémicas observadas en humanos al administrar la dosis máxima recomendada.
En animales se observan alteraciones hepáticas pero son reflejo de la acción de un inductor enzimático hepático. A las dosis recomendadas en humanos, bupropion no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente, en la evaluación y determinación del riesgo el uso de bupropion.
Los datos sobre genotoxicidad indican que bupropion es un mutágeno bacteriano débil aunque no es mutágeno en células de mamíferos y, por tanto, carece de importancia como agente genotóxico humano. Estudios realizados con ratones y ratas confirman la ausencia de carcinogenicidad en estas especies.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No se ha establecido la seguridad de uso de **WELLBUTRIN XL®** en el embarazo en humanos.
En un estudio retrospectivo no se observó un porcentaje mayor de malformaciones congénitas o cardiovasculares entre más de 1.000 mujeres expuestas a bupropion en el primer trimestre de embarazo, en comparación con otros antidepresivos.
La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no indica que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o el desarrollo perinatal o postnatal.
La exposición de los animales fue similar a la exposición sistémica alcanzada en humanos a los que se administró la dosis máxima recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. La administración de bupropion durante el embarazo sólo debe considerarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia
Bupropion 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 **WELLBUTRIN XL®** teniendo en cuenta el beneficio de dar el pecho al recién nacido/bebé y el beneficio de seguir el tratamiento con **WELLBUTRIN XL®** para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Como con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, bupropion 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 **WELLBUTRIN XL®** no afecta negativamente su capacidad.

REACCIONES ADVERSAS:
La relación siguiente facilita información acerca de las reacciones adversas que se han identificado a partir de la experiencia clínica, clasificadas según la incidencia y sistema del organismo.
Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria.
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad más graves

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

		incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Pérdida de peso
	Muy raras	Alteraciones de glucosa en sangre
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)
	Frecuentes	Agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Depresión (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), 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
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Temblor, mareo, alteraciones del sentido del gusto
	Poco frecuentes	Dificultad para concentrarse
	Raras	Convulsiones (ver abajo)**
	Muy raras	Distonía, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Muy raras	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor
	Muy raras	Vasodilatación, hipotensión postural
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, trastorno gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, sudoración
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Fasciculaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre, dolor torácico, astenia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

*Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma de reacciones cutáneas. Ver "Trastornos del sistema inmunológico" y "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo".
La incidencia de convulsiones es de aproximadamente el 0,1% (1/1.000). El tipo más frecuente de crisis es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de crisis que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-ictal o a alteración de la memoria (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
***Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante la terapia con bupropion o poco después de la interrupción del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 cardiaca. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con bupropion en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento.

Tratamiento: en caso de sobredosis, se aconseja ingresar al paciente en un hospital. Se deben monitorear 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 bupropion. Otras medidas serán llevadas a cabo en función de la clínica del paciente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011)4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

CONSERVACIÓN:
Almacenar a una temperatura inferior a los 25°C.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.058.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

Elaborado por: Valeant Pharmaceuticals International Inc., Canadá.
Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH, Alemania.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

España SmPC Julio 2012
Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571