



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-70526896-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-70526896-APN-DGA#ANMAT 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 un nuevo elaborador alternativo y nuevo país de procedencia alternativo para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / BUPROPION CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, BUPROPION CLORHIDRATO 150 mg – BUPROPION CLORHIDRATO 300 mg; aprobado por Certificado N° 54.058.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 y sus modificaciones 1890/92 y 177/93; y la Disposición N° 262/95.

Que el producto habrá de elaborarse alternativamente en ESPAÑA siendo dicha Especialidad Medicinal elaborada alternativamente en: GLAXO WELLCOME S.A., Avenida de Extremadura, 3. 09400 Aranda de Duero, Burgos, España. (Acondicionador primario y secundario).

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., el nuevo elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / BUPROPION CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, BUPROPION CLORHIDRATO 150 mg – BUPROPION CLORHIDRATO 300 mg; la que en lo sucesivo se elaborará alternativamente en: GLAXO WELLCOME S.A., Avenida de Extremadura, 3. 09400 Aranda de Duero, Burgos, España. (Acondicionador primario y secundario); Asimismo se deja constancia que se mantienen los aprobados anteriormente: BAUSCH HEALTH COMPANIES INC., 100 LifeSciences Parkway Steinbach, MB, R5G 1Z7, Canada. (Elaboración del granel). ASPEN BAD OLDESLOE GmbH, Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Alemania. (Acondicionador primario y secundario).

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el artículo anterior, el nuevo país de procedencia que en lo sucesivo será: ESPAÑA.

ARTICULO 3°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante a fojas 15 del documento IF-2021-27885530-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.058 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EX-2020-70526896-APN-DGA#ANMAT

mm

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.07 23:41:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.07 23:41:52 -03:00



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Carlos Casares 3690
B1644BCD – Victoria
Buenos Aires – Argentina
Tel.: 1567670664
CUIT: 30-51713003-2
e-mail: claudia.c.scasserra@gsk.com

Buenos Aires, Marzo 2021

Al Sr. Administrador Nacional de
A.N.M.A.T.
Farm. Manuel Rodolfo Limeres
S _____ / _____ D

Ref: Expte N° EX-2020-70526896-APN-DGA#ANMAT
WELLBUTRIN XL, Nuevo País de Origen Alternativo

GlaxoSmithKline Argentina S.A., con domicilio en Calle Carlos Casares 3690, Victoria, Pcia. de Bs. As., se dirige a las autoridades de la ANMAT con el fin de dar respuesta a lo solicitado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos – INAME.

A tal fin adjuntamos:

- Nota de presentación inicial del trámite debidamente firmada en forma digital.
- Nueva Ficha de modificaciones debidamente firmada en forma digital, donde adicionalmente se detalla el cambio de domicilio del elaborador actual en Canadá y el domicilio del actual sitio de empaque primario y secundario.
- Nuevo Formulario 5.1 de Nuevo País de Origen alternativo debidamente firmado en forma digital, donde adicionalmente se detalla el cambio de domicilio del elaborador actual en Canadá y el domicilio del actual sitio de empaque primario y secundario.
- Declaración Jurada de rótulos y prospectos debidamente firmada en forma digital.
- Certificado de Producto Farmacéutico debidamente apostillado.

Sin otro particular hacemos propicia la ocasión para saludarlo con nuestra consideración más distinguida.



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Carlos Casares 3690
B1644BCD – Victoria
Buenos Aires – Argentina
Tel.: 1567670664
CUIT: 30-51713003-2
e-mail: claudia.c.scasserra@gsk.com

CONCEPTO DEL RECIBO: 2505 - NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA) - ESPECIALIDADES MEDICINALES
MOTIVO DEL TRÁMITE: Adición de GSK, Aranda como sitio alternativo de empaque primario y secundario
WELLBUTRIN XL, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA, 150 mg y 300 mg. Certificado N°: 54.058

Buenos Aires, Octubre 2020

**Al Sr. Administrador Nacional de
A.N.M.A.T.
Farm. Manuel Rodolfo Limeres
S_____ / _____ D**

GlaxoSmithKline Argentina S.A., con domicilio en Calle Carlos Casares 3690, Victoria, Pcia. de Bs. As., se dirige a las autoridades de la ANMAT con el fin de solicitar la **aprobación del nuevo sitio de empaque primario y secundario alternativo GLAXO WELLCOME, S.A.** ubicado en **Avda. de Extremadura, 3. 09400 Aranda de Duero (Burgos), España**, para el producto **WELLBUTRIN XL, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA, 150 mg y 300 mg.**

Asimismo, se solicita según la ficha de modificaciones adjunta, la incorporación del código postal del sitio de elaboración actualmente autorizado (Bausch Health Companies Inc, Canadá) y la corrección del nombre de la calle del sitio de empaque primario y secundario autorizado (donde decía "Industriestr" debe decir "**Industriestrasse**")

A tal fin adjuntamos:

- Formulario NPOA 5.1
- Constancia de arancel.
- Ficha de modificaciones.
- Declaración Jurada de rótulos y prospectos.
- Copia del Certificado original del producto.
- Certificado de Producto Farmacéutico y declaración adjunta.
- Documentación soporte.
- Nota explicativa situación COVID-19: Disponibilidad de Documentación en Formato Papel y Firmas Manuscritas

Sin otro particular hacemos propicia la ocasión para saludarlo con nuestra consideración más distinguida.



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

FICHA DE MODIFICACIONES

Modificación de la especialidad medicinal: **WELLBUTRIN XL**

Laboratorio: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**

Certificado N°: **54.058**

Expediente autorizante: 1-0047-0000-008196-07-1

Expediente de modificación N°:

MODIFICACIÓN DE	<u>APROBACIÓN ANTERIOR</u>	<u>MODIFICACIONES</u>																				
Nombre	WELLBUTRIN XL	Sin modificaciones																				
Presentaciones	30 y 90 comprimidos	Sin modificaciones																				
Fabricación (Laboratorio)	Bausch Health Companies Inc - 100 LifeSciences Parkway Box 21390 Steinbach, Manitoba, Canada, R0A 2A0 (Elaboración a granel) Aspen Bad Oldesloe Gmbh Industriestr 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Alemania (Empaque primario y secundario)	Bausch Health Companies Inc - 100 LifeSciences Parkway Steinbach, MB, R5G 1Z7, Canada (Elaboración a granel) Aspen Bad Oldesloe Gmbh Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Alemania (Empaque primario y secundario) GLAXO WELLCOME, S.A. Avda. de Extremadura, 3. 09400 Aranda de Duero (Burgos) España (empaque alternativo primario y secundario)																				
Procedencia	Alemania	Alemania y España																				
Condición de venta	Venta bajo receta archivada (Lista IV)	Sin modificaciones																				
Categoría	Especialidad Medicinal	Sin modificaciones																				
Titular	GlaxoSmithKline Argentina S.A.	Sin modificaciones																				
Fórmula Quali / Cuantitativa	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Comprimidos de liberación extendida 150 mg</td> </tr> <tr> <td>Principio activo:</td> <td>Cantidad (mg):</td> </tr> <tr> <td>Clorhidrato de Bupropion</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>Excipientes:</td> <td>Cantidad (mg):</td> </tr> <tr> <td>Alcohol polivinilico</td> <td>5,3</td> </tr> <tr> <td>Behenato de glicerilo</td> <td>4,7</td> </tr> <tr> <td>Etilcelulosa 100</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Povidona</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol 1450</td> <td>3,46</td> </tr> <tr> <td>Dispersión de copolímeros de ácido metacrílico</td> <td>4,59</td> </tr> </table>	Comprimidos de liberación extendida 150 mg		Principio activo:	Cantidad (mg):	Clorhidrato de Bupropion	150 mg	Excipientes:	Cantidad (mg):	Alcohol polivinilico	5,3	Behenato de glicerilo	4,7	Etilcelulosa 100	12	Povidona	9	Polietilenglicol 1450	3,46	Dispersión de copolímeros de ácido metacrílico	4,59	Sin modificaciones
Comprimidos de liberación extendida 150 mg																						
Principio activo:	Cantidad (mg):																					
Clorhidrato de Bupropion	150 mg																					
Excipientes:	Cantidad (mg):																					
Alcohol polivinilico	5,3																					
Behenato de glicerilo	4,7																					
Etilcelulosa 100	12																					
Povidona	9																					
Polietilenglicol 1450	3,46																					
Dispersión de copolímeros de ácido metacrílico	4,59																					



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

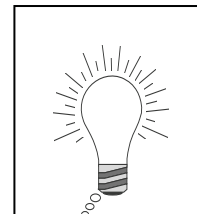
	(Eudragit L30 D-55)	
	Dioxido de silicio	1,72
	Citrato de trietilo	0,23
	Tinta negra pa impresión	Trazas
	Comprimidos de liberación extendida 300 mg	
	Principio activo:	Cantidad (mg):
	Clorhidrato de Bupropion	300
	Excipientes:	Cantidad (mg):
	Alcohol polivinilico	10,6
	Behenato de glicerilo	9,4
	Etilcelulosa 100	13,05
	Povidona	12,4
	Polietilenglicol 1450	4,24
	Dispersion de copolimeros de acido metacrilico (Eudragit L30 D-55)	6,86
	Dioxido de silicio	2,57
	Citrato de trietilo	0,35
	Tinta negra pa impresión	Trazas
Empaque primario	Frasco de polietileno de alta densidad	Sin modificaciones
Vida útil	18 (dieciocho) meses	Sin modificaciones
Condición de Conservación	Temperatura inferior a 25°C	Sin modificaciones

Firma del Director Técnico

Firma del Apoderado


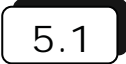


SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



NOMBRE DEL PRODUCTO: WELLBUTRIN XL
TITULAR: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.


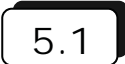
RESERVADO A.N.M.A.T.		ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO	Página
1.	Datos del solicitante.		
1.1	Carácter.		
1.2.	Datos del titular.		
2.	Dirección Técnica.		
3.	Representante legal.		
4.	Datos del producto.		
4.1.	Datos del titular del certificado.		
4.2.	Nombre.		
4.3	Clasificación farmacológica.		
4.4.	Aplicación terapéutica.		
4.5.	Principios activos.		
4.6.	País de procedencia autorizado.		
4.7.	País de origen autorizado.		
4.8.	Nuevo país de procedencia solicitado.		
4.9.	Nuevo país de origen solicitado.		
4.10.	Datos del nuevo Laboratorio elaborador solicitado.		
4.11.	Participación de terceros. (Descripción)		
4.12.	Participación de Terceros. (Contratos)		
5.	Comprobante del pago de arancel.		
6.	Acreditación de la personería del Representante legal o Apoderado.		

A N M A T ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

NOMBRE DEL PRODUCTO: WELLBUTRIN XL
TITULAR: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

RESERVADO ANMAT.	ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO
-----------------------------------	---

DOCUMENTACION A PRESENTAR SEGÚN DISPOSICION N° 262/95. (Ver Cuadro explicativo para los distintos casos. Página siguiente).	
A	Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.
B	Evidencias de comercialización del producto elaborado en el país origen alternativo. (Estuches y prospectos originales).
C	Copia autenticada del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.
D	Declaración jurada de que los métodos de elaboración y control, y el período de vida útil son idénticos a los actualmente autorizados.
E	Aprobación de la planta elaboradora en el país de origen alternativo, por la autoridad sanitaria del país de Anexo I o la Secretaría de Salud de la Argentina.
F	Copia autenticada del certificado de habilitación como importador.
G	Método de elaboración.
H	Métodos de control.
I	Estudio de estabilidad.
J	Copia autenticada del certificado de habilitación del Establecimiento.
K	Evidencias de comercialización en por lo menos un país del Anexo I del producto elaborado en el país de origen alternativo.
L	Copia autenticada y consularizada del certificado de país de origen.

A N M A T ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

REQUERIMIENTOS DE ORDEN LEGAL EN LA PRESENTACION DE LA DOCUMENTACION

1) CONTRATO.

Contrato o nota suscripta por las partes, con certificación de firmas y autenticadas, o con acreditación de la personería de los intervinientes y las copias autenticadas. Debe figurar explícitamente la etapa de la elaboración y/o control de calidad en la que interviene.

2) FORMA EN QUE LOS ADMINISTRADOS DEBERAN ACREDITAR LA PERSONERIA.

Sociedad Anónima y Cooperativa:

- a) Estatuto Social, cuyo objeto la faculte para el acto que pretende realizar.
- b) Acta de Designación de Autoridades, que acredite el cargo del firmante de la solicitud.

Soc. de Responsabilidad Limitada y Sociedad en Comandita por Acciones:

- a) Estatuto Social, cuyo objeto social la faculte para el acto que pretende realizar; y de donde surge la personería del firmante de la solicitud.

Sociedades de Hecho:

- a) La presentación deberá ser suscripta por todos los socios o por apoderado de los mismos, acreditando su identidad.

Personas Individuales:

Deberán suscribir en forma individual la presentación, acreditando su identidad.

Apoderados:

Toda persona física o jurídica puede ser representada por el apoderado, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: Poder otorgado ante Escribado Público o de alguna de las formas previstas por los art. 31, 32 y 33 del Decreto 1759/72 (modificado por el 1883/91 reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos, declarando el apoderado que el mismo se encuentra vigente y donde conste las facultades del poderdante para otorgar el mando.

3) REQUISITOS DE LOS DOCUMENTOS AGREGADOS.

- a) Todos los documentos que se presenten, deberán presentarse en idioma castellano o traducidos por Traductor Público Nacional, debidamente legalizados por el Colegio de Traductores.
- b) Los documentos de origen extranjero, deberán ser legalizados por el Cónsul argentino y por el Ministerio de Relaciones Exteriores, salvo cuando provienen de países signatarios de la Convención de la Haya, identificados por la correspondiente apostilla (Ley 23.458).
- c) Los documentos deberán estar legalizados y acreditarse la personería de todos los contratantes certificadas sus firmas.

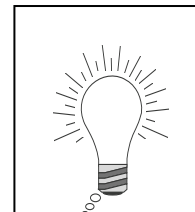
4) TODOS LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS PRECEDENTEMENTE DEBERAN SER PRESENTADOS EN ORIGINAL O COPIA DEBIDAMENTE AUTENTICADA.



CUADRO EXPLICATIVO PARA LOS CASOS POSIBLES
CORRESPONDIENTES AL FORMULARIO 5.1.
(DISPOSICION 262/95)

DISP. 262/95	DE	A	ENCUADRE ACTUAL	ENCUADRE SOLICITADO	DOCUMENTACION A PRESENTAR ITEMS DEL INDICE:
ART. 1°	ANEXO II	ANEXO I	2.2	2.3	A, C, K
	ANEXO I	ANEXO I	2.3	2.3	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO I	2.6	2.3	
ART. 2°	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.2	A, B, C, D, E
	ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 4°	ANEXO II (art 5°)	ANEXO II (art 5°)	2.5	2.5	A, C, D, E
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II (art 5°)	2.6	2.5	
	ANEXO II (art 3° inc e)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.2	2.6	
	ANEXO II (art 5°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.5	2.6	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 5°	ANEXO II (art 3° inc e)	ARGENTINA (art 3°)	2.2	2.1	A, C, D, J
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art 3°)	2.6	2.1	
	ANEXO II (art 5°)	ARGENTINA (art 5°)	2.5	2.4	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art 5°)	2.6	2.4	
ART. 7°	ARGENTINA (art 3°)	ANEXO I (art 4°)	2.1	2.3	A, C, F, K
ART. 8°	ARGENTINA	ANEXO II (art 3° inc e)	2.1	2.2	A, C, D, E, F, L
	ARGENTINA (art 5°)	ANEXO II (art 5°)	2.4	2.5	
	ARGENTINA (art 3°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.1	2.6	
	ARGENTINA (art 5°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.4	2.6	

SE PODRA SOLICITAR EN EL MISMO FORMULARIO MAS DE UN NUEVO PAIS DE ORIGEN (HASTA TRES), DEBIÉNDOSE EN **CADA CASO** PAGAR EL ARANCEL Y PRESENTAR LA DOCUMENTACION CORRESPONDIENTE.



OBJETO: Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.

CORRESPONDE A LA DISPOSICION N° 262/95

1. DATOS DEL SOLICITANTE

1.1. Carácter: (Laboratorio, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera).
Laboratorio de Especialidades medicinales representante de empresa extranjera.

1.2. Datos del titular:

1.2.1. Nombre: GlaxoSmithKline Argentina S.A.:

1.2.2. N° de legajo: 6.557.

1.2.3. Número de expediente de habilitación: 1-47-3.406-16-6.

1.2.4. Domicilio Legal: Carlos Casares 3690. Victoria.

1.2.4.1. Dirección:

Provincia: Buenos Aires

Calle y número: Carlos Casares 3690

Localidad: Victoria

Código postal: B1644BCD

1.2.4.2. Teléfono: 4725-8900

Fax: 4725-8977

2. DIRECCION TECNICA

2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección Técnica:

2.1.1. Apellido y Nombre: Vitale, Mirna Fabiana

2.1.2. Documento de Identidad N°: DNI 21.918.751

2.1.3. Número de Matrícula: MN 12.201

2.1.4. Expediente de autorización N°: EX-2020-53528335-APN-DGA#ANMAT

2.2. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Codirección Técnica:

2.2.1. Apellido y Nombre: Scasserra, Claudia Alejandra

2.2.2. Documento de Identidad N°: DNI N° 22.147.852

2.2.3. Número de Matrícula: 18.464

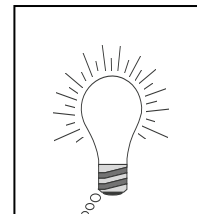
2.2.4. Expediente de autorización N°: 1-47-11061-14-9

3. REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).

3.1. Apellido y Nombre: Scasserra, Claudia Alejandra

3.2. Expediente de autorización N°: 1-47-11061-14-9

3.3. Documento de Identidad N°: DNI 22.147.852



4. DATOS DEL PRODUCTO.

4.1. Datos del titular del certificado:

4.1.1. Nombre: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

4.1.2. Domicilio Legal:

4.1.3. Dirección: País: Argentina

Calle y número: Carlos Casares 3690.

Localidad: Victoria.

Código postal: B1644BCD

Teléfono: 4725-8900

Fax: 4725-8977

4.2. Nombre:

4.2.1. Comercial o de marca: WELLBUTRIN XL

4.2.2. Genérico: CLORHIDRATO DE BUPROPION

4.3. Clasificación farmacológica: Antidepresivo

4.4. Código ATC (aplicación terapéutica): ATC Code N06AX12

4.5. Principios activos:


4.5.1. Nombre genérico:

4.5.2. Concentración:

4.5.3. Código OPS:

Clorhidrato de Bupropion	150 mg	
Clorhidrato de Bupropion	300 mg	

4.6. País de procedencia autorizado: ALEMANIA

A N M A T ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">5.1</div>	
	NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

4.7. País de origen autorizado: **CANADA**

4.8. Nuevo país de procedencia solicitado: **ESPAÑA**

4.9. Nuevo país de origen solicitado: **N/A**

4.10. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado

GLAXO WELLCOME, S.A. Etapas involucradas: Empaque alternativo primario y secundario

4.10.1. País de origen: **ESPAÑA**

4.10.2. Dirección: País: **ESPAÑA**

Calle y número: Avda. de Extremadura, 3. 09400

Localidad: Aranda de Duero (Burgos) Código Postal: 09400

Teléfono:---- Fax:-----

4.9'. Nuevo país de origen solicitado: **N/A**

4.10'. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

Bausch Health Companies Inc. Etapas involucradas: Elaboración a granel

4.10.1'. País de origen: **CANADA**

4.12.2'. Dirección: País: **CANADA**

Calle y número: 100 LifeSciences Parkway

Localidad: Steinbach, Manitoba Código Postal: R5G 1Z7

Teléfono:----- Fax:-----

4.8''. Nuevo país de procedencia solicitado:

4.9''. Nuevo país de origen solicitado:

4.10''. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

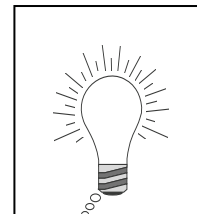
4.10.1''. País de origen:

4.10.2''. Dirección: País:

Calle y número:

Localidad: Código Postal:

Teléfono: Fax:



4.11. Participación de terceros.

4.11.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código postal:

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MS N°:

Nombre Director Técnico:

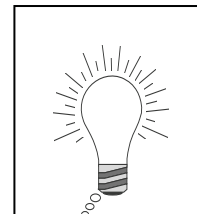
Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código postal:

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios

4.11.2. Control analítico del granel (2):



Etapa A:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa B:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

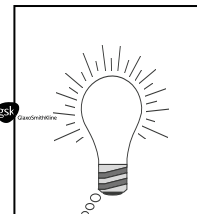
Etapa C:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

(2): Indicar separadamente métodos especializados

4.11.3. Fraccionamiento y envasado:

Etapa A:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa B:



Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

4.11.4. Control del producto terminado (3):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

(3): Indicar separadamente métodos especializados



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Carlos Casares 3690
B1644BCD – Victoria
Buenos Aires – Argentina
Tel.: 1567670664
CUIT: 30-51713003-2
e-mail: claudia.c.scasserra@gsk.com

Buenos Aires, Febrero 2021

DECLARACIÓN JURADA

Por la presente **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, con domicilio en Carlos Casares 3690, (B1644BCD), Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, declara que el contenido del texto de rótulos y de prospectos no se modifica, siendo idénticos a los autorizados a la fecha de la presente solicitud.



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520

BE IT KNOWN THAT I, TARNJIT SINGH GREWAL, of the County of Surrey, England, Notary
Public duly authorised, admitted and sworn

DO HEREBY CERTIFY:

THAT on the 14th day of February I caused an inspection to be made at the Spanish Agency
for Medicines and Health Products (<https://localizador.aemps.es/localizador/localizador.do>)
and on the basis on such inspection **hereby certify as follows**,

THAT the document annexed hereto refers to **Glaxosmithkline, S.A.** which has an address
at **Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain;**

AND THAT the said **CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT WITH REFERENCE**
N3LQYRS454 is found at the above website.

SIGNED AND SEALED at West Molesey, Surrey this fourteenth day of February in the year
two thousand and twenty-one.



Protocol Number:
506290/3



Tarnjit Singh Grewal

Notary Public



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Tarnjit Singh Grewal
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	16 February 2021
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign, Commonwealth and Development Affairs
8. Number sous no / bajo el numero	APO-2239812
9. Seal / stamp Sceau / timbre Sello / timbre	
10. Signature Signature Firma	P. Fraser 

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk



Este certificado
This certifi

Número de
Number of

País export
Exporting

País import
Importing

1. Nombre
LIBERA
Name and

Nombre de
Name of

1.1 Form
Dosage

1.2 Princ
Active in



Agencia Es
Fecha de la
Puede com



Certificado de un producto farmacéutico
Certificate of a pharmaceutical product

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud.
This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization.

Número de certificado: **2020/01109**

Number of certificate: 2020/01109

País exportador (certificador): **ESPAÑA**

Exporting (certifying country): SPAIN

País importador (solicitante): **ARGENTINA**

Importing (requesting country): ARGENTINA

1. Nombre y forma farmacéutica del producto: **ELONTRIL 150 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA**

Name and dosage form of the product:

Nombre del medicamento en el país de destino: **(NOMBRE EN ARGENTINA: Wellbutrin XL)**

Name of medicine in the country of destination:

1.1 Forma Farmaceutica: **COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

Dosage form: MODIFIED-RELEASE TABLET

1.2 Principios(s) activos(s): **BUPROPION HIDROCLORURO**

Active ingredient(s): BUPROPION HYDROCHLORIDE



1.3 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador? SI

Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? YES

1.4 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador? SI

Is this product actually on the market in the exporting country? YES

2.A.1 Número de la autorización del producto: **68615**

Number of product license: 68615

2.A.2 Fecha de la autorización: **23/03/2007**

Date of issue: 03/23/2007

2.A.3 Titular de la autorización del producto (nombre y dirección):

Product licence holder (name and address):

GLAXOSMITHKLINE, S.A.

Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos (Madrid)

España/Spain

2.A.4 Condición del titular de la autorización del producto

Status of product license holder

a. Fabrica la forma farmacéutica / *Manufactures the dosage form* ()

b. Acondiciona y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente /
Packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company ()



c. No fabrica la forma farmacéutica ni acondiciona y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente / *Neither manufactures the dosage form nor packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company* (X)

2.A.4.1 Nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:

Name and address of the manufacturer Producing the dosage form:

BAUSCH HEALTH COMPANIES INC.

100 LifeSciences Parkway

Steinbach, Manitoba-R5G 1Z7

Canadá/Canada

Fabricación, Acondicionamiento/Manufacturing, Packaging

ASPEN BAD OLDESLOE GMBH

Industriestrasse 32-36

Bad Oldesloe - D-23843

Alemania/Germany

Liberador de lote/Batch release

GLAXO WELLCOME, S.A.

Avda. de Extremadura, 3.

09400 Aranda de Duero (Burgos)

España/Spain

Acondicionamiento 1º y 2º y Liberador de lote/Primary and secondary packaging and Batch release

2.A.5 ¿Se adjunta 'summary basis for approval'? SI

is the summary basis for approval appended? YES

2.A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección)

Applicant for certificate, if different from the license holder (name and address)



3. La autoridad certificadora, ¿Efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación que produce la forma farmacéutica? **SI**

Si no procede, continuar con la pregunta 4

Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? YES

If not or not applicable, proceed to question 4

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. de Extremadura, 3.
09400 Aranda de Duero (Burgos)
España/Spain

3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años): **3 Años**

Periodicity of Routine inspections (years): 3 Years

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? **SI**

Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? YES

3.3 ¿Las instalaciones y procesos se adecuan a las GMP como recomienda la organización Mundial de la Salud? **SI/NO/NO PROCEDE: SI**

Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? YES

4 ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto? **SI**

Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product? YES

Dirección de la autoridad certificadora:

Address of certifying authority:



agencia española de medicamentos y productos sanitarios

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS
C/ Campezo nº 1 - edif 8
28022 Madrid
España / Spain
Teléfono: 0034 918225073/007
Fax: 0034 918225043

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

THE HEAD OF THE DEPARTMENT OF MEDICINES FOR HUMAN USE



Persona autorizada/Authorized person: Cesar Hernández García

CADUCIDAD DEL CERTIFICADO DE UN AÑO/ EXPIRY DATE OF THIS CERTIFICATE 1 YEAR

Pueden consultar la información actualizada de los medicamentos autorizados en España en el catálogo de medicamentos CIMA, publicado en la página web oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

You can check the updated information on the medicines authorized in Spain in CIMA, the medicines catalog published on the official website of the Spanish Agency of Medicines and Health Products: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: N3LQYRS454



Declaración de composición cuantitativa
Statement of quantitative composition

1. Nombre y forma farmacéutica del Medicamento: **ELONTRIL 150 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA**

Name and pharmaceutical form of the Medicinal Product:

Nombre del medicamento en el país de destino: (NOMBRE EN ARGENTINA: Wellbutrin XL)

Name of medicine in the country of destination:

2. Número de autorización de comercialización española: **68615**

Number(s) in the Spanish Register of Medicinal Products: 68615

3. Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento: **Por comprimido**

Qualitative and quantitative composition of the Medicinal Product: Per tablet

Ingrediente / Ingredient	Cantidad / Quantity	Unidad / Unit
Principio Activo/Active Ingredient		
BUPROPION HIDROCLORURO / BUPROPION HYDROCHLORIDE	150	mg
Otros Ingredientes/ Other Ingredients		
POLI (ALCOHOL VINILICO) / POLYVINYL ALCOHOL	5.3	mg
DIBEHENATO DE GLICEROL / GLYCEROL DIBEHENATE	4.7	mg
ETILCELULOSA / ETHYLCELLULOSE	12	mg
POVIDONA / POVIDONE	9	mg
MACROGOL / MACROGOL	3.46	mg
ALCOHOL ETILICO (ETANOL) / ETHANOL	CS / q.s.	-
ISOPROPILICO, ALCOHOL / ISOPROPYL ALCOHOL	CS / q.s.	-
COPOLIMERO ACIDO METACRILICO Y ACRILATO ETILO / METHACRYLIC ACID AND ETHYL	4.59	mg



ACRYLATE COPOLYMER		
EUDRAGIT L30D (COPOLIMERO ESTERES ACRILI / EUDRAGIT L30D)	-	-
DIOXIDO DE SILICONA / SILICON DIOXIDE	1.72	mg
CITRATO DE TRIETILO / TRIETHYL CITRATE	0.23	mg
AGUA PURIFICADA / WATER, PURIFIED	CS / q.s.	-
TINTA DE IMPRESION NEGRA / BLACK PRINTING INK	-	-





FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg ó 300 mg de bupropión hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 a 300 mg una vez al día. Deben transcurrir al menos 24 horas entre las dosis.

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

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

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

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

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

1 de 15

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: N3LQYRS454



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLÍTICA
SOCIAL E IGUALDAD
TERRITORIAL Y
TURISMO



Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

Los comprimidos de Elontril pueden tomarse con o sin alimentos.

Interrupción del tratamiento

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

4.3. Contraindicaciones

Elontril está **contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a alguno de los excipientes incluidos en la **sección 6.1**.

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

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

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

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

Elontril está **contraindicado** en pacientes con cirrosis hepática grave.

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

Está **contraindicado** el uso concomitante de Elontril e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). Deben transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAOs irreversibles y el





inicio del tratamiento con Elontril. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

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

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

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

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

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

Interacciones (ver sección 4.5)

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

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

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

Neuropsiquiatría

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas, o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se produzca su mejoría. La experiencia indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor





riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

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

A la terapia farmacológica se debe acompañar una estrecha supervisión de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de hacer cambios de dosis. Se debe alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios raros de comportamiento y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Se debe tener en cuenta que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos puede estar relacionada tanto con la enfermedad subyacente como con el tratamiento farmacológico (ver Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar, ver sección 4.8).

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

Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos (ver sección 4.8). En particular, se han observado casos de sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, un episodio de depresión mayor puede ser la primera manifestación de un trastorno bipolar. Generalmente, y aunque no se haya demostrado en ensayos clínicos controlados, se cree que el tratamiento de estos episodios sólo con un medicamento antidepresivo puede incrementar el riesgo de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. Hay datos clínicos limitados sobre el uso de bupropión en combinación con eutimizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, que sugieren una menor frecuencia de viraje a manía. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser adecuadamente evaluados para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que comprenda antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

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

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

Hipersensibilidad

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

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropión en el tratamiento de la depresión en pacientes con





enfermedad cardiovascular, por lo que debe prestarse especial atención al tratar a estos pacientes. Sin embargo, bupropión fue generalmente bien tolerado en estudios de deshabituación tabáquica en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (ver sección 5.1).

Presión arterial

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

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

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

Grupos de pacientes específicos

Población pediátrica – El tratamiento con antidepresivos está relacionado con un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos.

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

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

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

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

Interferencia con los análisis de orina

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

Formas de administración inadecuadas

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





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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El efecto de bupropión sobre otros medicamentos

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

La terapia concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Tales medicamentos incluyen ciertos antidepresivos (p. ej. desipramina, imipramina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tioridazina), betabloqueantes (p. ej. metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antiarrítmicos de la clase C1 (p. ej. propafenona, flecainida). Si se adiciona Elontril al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, debe valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, debe considerarse el beneficio esperado del tratamiento con Elontril en comparación con los riesgos potenciales.

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

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

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

El efecto de otros medicamentos sobre bupropión

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

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





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

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

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

Otra información sobre interacciones

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

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

No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropión y benzodiazepinas administrados de forma concomitante. De acuerdo a las rutas metabólicas *in vitro*, no existen razones para tal interacción. Tras la administración concomitante de bupropión con diazepam en voluntarios sanos, se produjo menos sedación que cuando se administró únicamente diazepam.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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





Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Anemia, leucopenia y trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Pérdida de peso
	Muy raras	Alteraciones de glucosa en sangre
	No conocida	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio (ver sección 4.2)
	Frecuentes	Agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Depresión (ver sección 4.4), confusión
	Muy raras	Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, trastornos del sueño incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoides
	No conocida	Ideación y comportamiento suicida***, psicosis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Temblor, mareo, alteraciones del sentido del gusto
	Poco frecuentes	Dificultad para concentrarse
	Raras	Convulsiones (ver abajo)**
	Muy raras	Distonía, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope





Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Muy raras	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor
	Muy raras	Vasodilatación, hipotensión postural
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca , trastorno gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, sudoración
	Muy raras	Eritema multiforme , síndrome de Stevens Johnson, exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Sacudidas
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria , incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre, dolor torácico, astenia

* Las **reacciones de hipersensibilidad** pueden **manifestarse** en forma de reacciones **cutáneas**. Ver “Trastornos del sistema inmunológico” y “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”.

** La incidencia de convulsiones es de aproximadamente el 0,1% (1/1.000). El tipo más frecuente de crisis es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de crisis que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-ictal o a alteración de la memoria (ver sección 4.4).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

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





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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica

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

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

Se observó un beneficio significativo en la variable primaria en 2 de los 4 estudios realizados en Estados Unidos con Elontril (300-450 mg). De estos 2 estudios positivos, uno de ellos fue un estudio controlado con placebo y el otro un estudio con control activo, ambos en pacientes con depresión mayor. En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que había respondido a 8 semanas de tratamiento agudo con bupropión 2 veces/día (300 mg/día) en una fase abierta, fueron aleatorizados a recibir bupropión 2 veces/día o placebo durante las 44 semanas siguientes. Bupropión 2 veces/día demostró superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo ($p < 0,05$) en el resultado de la variable primaria. La incidencia del mantenimiento del efecto durante las 44 semanas del periodo de seguimiento doble ciego, fue de un 64% y un 48% para bupropión 2 veces/día y placebo, respectivamente.

Seguridad clínica

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

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





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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación

Bupropión se metaboliza ampliamente en humanos. Se han identificado tres metabolitos farmacológicamente activos en plasma: hidroxibupropión y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Éstos pueden tener importancia clínica, ya que sus





concentraciones en plasma son tan altas o más que las de bupropión. Los metabolitos activos son posteriormente metabolizados a metabolitos inactivos (algunos de los cuales no se han caracterizado completamente pero pueden incluir conjugados) y excretados en orina.

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

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

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

Eliminación

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

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

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

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

Grupos de Pacientes Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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





en un 30%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de T_{\max} más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida media más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver sección 4.3).

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 bupropión 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 bupropión 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 sección 4.4).

Liberación in-vitro de bupropión con alcohol

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a exposiciones similares a aquellas obtenidas a la dosis máxima recomendada en humanos (en base a datos de exposición sistémica), revelaron que no hay efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo fetal. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en conejos con dosis de hasta 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la comparación mg/m^2 (no se dispone de datos de exposición sistémica) sólo revelaron un ligero aumento de variaciones óseas (incidencia mayor de las variaciones anatómicas frecuentes de costillas torácicas accesorias y un retraso de la osificación de las falanges). Además a dosis maternalmente tóxicas se reportaron casos de disminución del peso fetal en conejos.

En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de bupropión varias veces mayores que las terapéuticas para humanos han producido, entre otros, los siguientes síntomas relacionados con la dosis: ataxia y convulsiones en ratas, debilidad general, temblores y emesis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. 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, bupropión no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente, en la evaluación y determinación del riesgo del uso de bupropión.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Poli (alcohol vinílico)

Dibehenato de glicerol

Película de recubrimiento

13 de 15

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: N 3 L Q Y R S 4 5 4





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

Tinta de impresión

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

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

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada: 68.615

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada: 68.616

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

Marzo 2007





10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: N3LQYRS454





Prospecto: información para el usuario

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada

Bupropión hidrocloreuro

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Elontril y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Elontril
3. Cómo tomar Elontril
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Elontril
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Elontril y para qué se utiliza

Elontril es un medicamento prescrito por su médico para el tratamiento de la depresión. Se cree que actúa sobre determinadas sustancias en el cerebro llamadas *noradrenalina* y *dopamina*, las cuales están relacionadas con la depresión.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Elontril

No tome Elontril

- **si es alérgico** a bupropión o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si está tomando otros medicamentos que contengan bupropión**
- **si le han diagnosticado epilepsia o tiene antecedentes de sufrir convulsiones**
- **si padece, o ha padecido, algún trastorno de la alimentación** (por ejemplo, bulimia o anorexia nerviosa)
- **si tiene un tumor en el cerebro**
- **si toma grandes cantidades de alcohol** y ha iniciado, o va a iniciar, una deshabituación de alcohol
- **si tiene alguna enfermedad grave del hígado**
- **si ha dejado de tomar medicamentos para dormir o va a dejarlos** mientras esté tomando Elontril
- **si está tomando o ha tomado, en las últimas dos semanas, otros medicamentos para la depresión denominados inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAOs).**

Si está en alguna de estas situaciones, comuníquesele inmediatamente a su médico y no tome Elontril.

Advertencias y precauciones

1 de 9

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: N3LQYRS454



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLÍTICA
SOCIAL E IGUALDAD
AGENCIACIÓN DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS



Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Elontril.

Niños y adolescentes

Elontril no está recomendado en el tratamiento de niños menores de 18 años de edad.

En pacientes menores de 18 años existe un mayor riesgo de pensamientos e intentos de suicidio cuando están en tratamiento con antidepresivos.

Adultos

Comuníquese a su médico antes de comenzar a tomar Elontril:

- si toma mucho alcohol habitualmente
- si padece diabetes que está siendo tratada con insulina o comprimidos orales
- si ha sufrido una lesión grave en la cabeza o ha tenido en el pasado un traumatismo en la cabeza.

Se ha observado que Elontril puede producir crisis epilépticas (convulsiones) en aproximadamente 1 de cada 1.000 personas. Este efecto adverso es más probable que ocurra en personas que estén en las situaciones citadas anteriormente. Si sufre una crisis epiléptica mientras está tomando Elontril, **interrumpa su tratamiento con Elontril. No lo tome nunca más y visite a su médico.**

- si tiene trastorno bipolar (oscilaciones muy pronunciadas del estado de ánimo), Elontril puede producir episodios de esta enfermedad
- si tiene alguna enfermedad del hígado o del riñón, la probabilidad de sufrir efectos adversos es mayor.

Si usted está en alguna de las situaciones citadas anteriormente, consulte con su médico antes de tomar Elontril, quien podría decidir hacerle un seguimiento más estrecho o recomendarle otro tratamiento.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión

Si usted está deprimido a veces puede tener pensamientos de hacerse daño a sí mismo o suicidarse. Estos pueden aumentar al principio del tratamiento con antidepresivos, ya que todos estos medicamentos tardan un tiempo en hacer efecto, que normalmente es de unas dos semanas, pero a veces puede ser más tiempo. Es probable que le suceda esto:

- si usted ya ha tenido previamente pensamientos de suicidio o de hacerse daño a sí mismo
- si es usted un adulto joven. Hay información de ensayos clínicos que muestran que existe un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que estaban siendo tratados con algún antidepresivo.

Si tiene pensamientos de hacerse daño a sí mismo o suicidarse en cualquier momento, **consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.**

Puede ser útil para usted explicarle a algún familiar o a un amigo cercano que está deprimido o tiene trastornos de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles también que le digan si piensan que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados por los cambios en su conducta.

Uso de Elontril con otros medicamentos

Interrumpa su tratamiento con Elontril e informe a su médico si está tomando o ha tomado medicamentos antidepresivos denominados inhibidores del enzima monoaminoxidasa (IMAOs) durante las dos últimas semanas (vea también la sección 2 "No tome Elontril").





Comunique a su médico o farmacéutico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, vitaminas o plantas medicinales, incluso los adquiridos sin receta. El médico podría cambiarle la dosis de Elontril o sugerir un cambio en los otros medicamentos.

Algunos medicamentos interaccionan con Elontril. Algunos de ellos pueden aumentar la probabilidad de sufrir crisis epilépticas o convulsiones, y otros pueden aumentar el riesgo de sufrir otros efectos adversos. A continuación se enumeran algunos ejemplos, aunque la lista no es completa:

Puede aumentar la posibilidad de sufrir convulsiones

- si toma otros medicamentos para la depresión u otras enfermedades mentales
- si toma teofilina usado para tratar el asma u otras enfermedades pulmonares
- si toma tramadol, un analgésico fuerte
- si ha estado tomando medicamentos sedantes, o si los va a dejar de tomar mientras está tomando Elontril (vea también la sección 2 “No tome Elontril”)
- si toma medicamentos para tratar la malaria (como mefloquina o cloroquina)
- si toma estimulantes u otros medicamentos para controlar su peso o apetito
- si usa corticosteroides (por vía oral o inyectable)
- si usa antibióticos denominados quinolonas
- si usa ciertos antihistamínicos que pueden causar somnolencia
- si usa medicamentos para tratar la diabetes.

Si usted está en alguna de estas situaciones, informe inmediatamente a su médico antes de tomar Elontril. Su médico valorará los riesgos y beneficios de que tome Elontril.

Puede aumentar la posibilidad de tener otros efectos adversos

- si toma otros medicamentos para tratar la depresión (amitriptilina, fluoxetina, paroxetina, dosulepina, desipramina o imipramina) u otras enfermedades mentales (clozapina, risperidona, tioridazina u olanzapina)
- si toma medicamentos antiparkinsonianos (levodopa, amantadina u orfenadrina)
- si toma medicamentos que afectan la capacidad de su organismo de eliminar Elontril (carbamecepa, fenitoína, valproato)
- si toma algunos medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer (como ciclofosfamida o ifosfamida)
- si toma ticlopidina o clopidogrel, usados principalmente para prevenir el accidente cerebrovascular
- si toma algún medicamento betabloqueante (metoprolol)
- si toma medicamentos para tratar arritmias del corazón (propafenona, flecainida)
- si usa parches de nicotina para ayudarle a dejar de fumar.

Si usted está en alguna de estas situaciones, informe inmediatamente a su médico antes de tomar Elontril.

Elontril puede ser menos eficaz

- si toma ritonavir o efavirenz, medicamentos para tratar la infección por VIH (SIDA).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico comprobará si Elontril está funcionando de forma adecuada en usted. Puede ser necesario aumentar la dosis o cambiar a otro tratamiento para su depresión. **No debe aumentar** la dosis de Elontril si no se lo aconseja su médico, ya que esto puede aumentar el riesgo de tener efectos adversos, incluso convulsiones.

Elontril puede hacer que otros medicamentos sean menos efectivos





- **si toma tamoxifeno utilizado para el tratamiento del cáncer.**
Informe a su médico si está en esta situación. Puede ser necesario cambiarle el tratamiento para su depresión.

- **si toma digoxina para el corazón**
Informe a su médico si está en esta situación. El médico puede considerar ajustar la dosis de digoxina.

Uso de Elontril y alcohol

El alcohol puede afectar a la forma de actuar de Elontril y, cuando se toman juntos, raramente puede afectar a sus nervios o a su estado mental. Algunas personas han notado que son más sensibles al alcohol durante el tratamiento con Elontril. El médico podría recomendarle que no beba alcohol (cerveza, vino, licores) o que beba cantidades muy pequeñas mientras esté tomando Elontril. Si actualmente consume mucho alcohol, no lo deje de forma brusca, ya que puede correr el riesgo de sufrir una crisis epiléptica.

Consulte al médico sobre el consumo de alcohol antes de iniciar su tratamiento con Elontril.

Efecto en los análisis de orina

Elontril puede interferir con algunos análisis de orina utilizados para detectar otros fármacos o sustancias. Si necesita un análisis de orina, comunique a su médico o al hospital que está tomando Elontril.

Embarazo y lactancia

No tome Elontril si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada a menos que el médico se lo prescriba. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Algunos estudios, no todos, han notificado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento, en particular defectos del corazón, de bebés cuyas madres estuvieron tomando Elontril. No se conoce si esto es debido al uso de Elontril.

Los componentes de Elontril pueden pasar a la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Elontril.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si Elontril le produce mareo o aturdimiento.

3. Cómo tomar Elontril

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. A continuación se incluyen las dosis recomendadas, pero el médico le aconsejará la dosis adecuada para usted. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Puede ser necesario que transcurra un tiempo antes de que empiece a notar una mejoría. El medicamento tarda un tiempo en ejercer totalmente su acción, que puede ser semanas o meses. Cuando comience a sentirse mejor, su médico podrá aconsejarle continuar con su tratamiento de Elontril para prevenir que la depresión vuelva a aparecer.

Qué dosis tomar

La dosis normal recomendada en adultos es de **un** comprimido de 150 mg al día.

Si después de varias semanas no comienza a sentir mejoría, **el médico podrá aumentar la dosis a 300 mg al día.**





Tome los comprimidos de Elontril por la mañana. No tome Elontril más de una vez al día.

El comprimido está cubierto por una película que libera el medicamento lentamente en su organismo. Algunas veces puede notar que aparece una especie de comprimido en las heces. Esto es la película de recubrimiento vacía que ha pasado por su intestino.

Trague los comprimidos enteros. No los mastique ni los triture ni los divida, porque si hace esto existe el peligro de sobredosis debido a que el fármaco se liberará muy rápidamente en su organismo, aumentando la probabilidad de tener efectos adversos, incluso ataques (convulsiones).

Algunas personas pueden mantener la dosis de un comprimido de 150 mg al día durante todo el tratamiento. Su médico puede prescribir esta dosis en pacientes con problemas de hígado o riñón.

Duración del tratamiento

Consulte con su médico quien, de acuerdo con usted, le indicará la duración del tratamiento con Elontril. Pueden ser necesarias varias semanas o meses hasta que usted note alguna mejoría. Mantenga informado al médico regularmente sobre sus síntomas para que pueda decidir la duración del tratamiento. Aunque se empiece a sentir mejor, su médico puede recomendarle continuar el tratamiento con Elontril para evitar que reaparezcan los síntomas de la depresión.

Si toma más Elontril del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental, **consulte inmediatamente** a su médico o farmacéutico, o acuda a urgencias o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si usted toma más comprimidos de lo indicado por el médico, puede aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas o convulsiones.

Si olvidó tomar Elontril

Si se le olvida tomar una dosis, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome una dosis doble para compensar** las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Elontril

No interrumpa el tratamiento con Elontril o reduzca la dosis sin haberlo consultado previamente con el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Crisis epilépticas o convulsiones

Aproximadamente 1 de cada 1.000 personas que toman Elontril tienen riesgo de sufrir un ataque epiléptico (una crisis o convulsión). Este riesgo es mayor si toma más comprimidos de los que debe, si está tomando determinados medicamentos o si tiene mayor riesgo de lo habitual de sufrir ataques. Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.

Consulte a su médico si sufre un ataque epiléptico y no tome más comprimidos.

Reacciones alérgicas

Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas a Elontril, incluyendo:

- ENROJECIMIENTO O ERUPCIÓN CUTÁNEA (URTICARIA), AMPOLLAS O HABONES EN LA PIEL. ALGUNAS ERUPCIONES CUTÁNEAS PUEDEN REQUERIR





HOSPITALIZACIÓN, ESPECIALMENTE SI VAN UNIDAS A HINCHAZÓN DE BOCA Y OJOS.

- **APARICIÓN ANORMAL DE “PITOS” EN EL PECHO O DIFICULTAD PARA RESPIRAR.**
- **HINCHAZÓN DE PÁRPADOS, LABIOS O LENGUA.**
- **DOLOR EN MÚSCULOS O ARTICULACIONES.**
- **SÍNCOPE O DESMAYO.**

Consulte a su médico si sufre una reacción alérgica y no tome más comprimidos.

Las reacciones alérgicas pueden durar bastante tiempo. Si el médico le prescribe algún medicamento para ello, asegúrese de completar el tratamiento.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- **DIFICULTAD PARA DORMIR. ASEGÚRESE DE TOMAR ELONTRIL POR LA MAÑANA.**
- **DOLOR DE CABEZA.**
- **SEQUEDAD DE BOCA.**
- **NÁUSEAS, VÓMITOS.**

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- **FIEBRE, MAREO, PICOR, SUDORACIÓN Y ERUPCIÓN CUTÁNEA (EN OCASIONES DEBIDO A REACCIONES ALÉRGICAS).**
- **INESTABILIDAD, TEMBLOR, DEBILIDAD, CANSANCIO, DOLOR EN EL PECHO.**
- **SENTIRSE ANSIOSO O AGITADO.**
- **DOLOR DE ESTÓMAGO O MOLESTIAS DIGESTIVAS (ESTREÑIMIENTO), ALTERACIONES DEL SENTIDO DEL GUSTO, PÉRDIDA DE APETITO (ANOREXIA).**
- **AUMENTO DE LA TENSIÓN SANGUÍNEA (A VECES GRAVE), RUBOR.**
- **SENSACIÓN DE OÍR CAMPANILLAS, ALTERACIÓN DE LA VISIÓN.**

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- **SENTIRSE DEPRIMIDO (VER TAMBIÉN LA SECCIÓN 2 “TENGA ESPECIAL CUIDADO CON ELONTRIL, PENSAMIENTOS DE SUICIDIO Y EMPEORAMIENTO DE SU DEPRESIÓN”).**
- **CONFUSIÓN.**
- **DIFICULTAD PARA CONCENTRARSE.**
- **ACELERACIÓN DE LOS LATIDOS DEL CORAZÓN.**
- **PÉRDIDA DE PESO.**

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.

- **CONVULSIONES.**

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas.

- **PALPITACIONES, DESMAYO.**
- **CONTRACCIONES MUSCULARES, RIGIDEZ MUSCULAR, FALTA DE COORDINACIÓN DE MOVIMIENTOS, PROBLEMAS AL CAMINAR O DE COORDINACIÓN.**
- **SENSACIÓN DE INQUIETUD, IRRITABILIDAD, HOSTILIDAD, AGRESIVIDAD, PESADILLAS, HORMIGUEO O ENTUMECIMIENTO, PÉRDIDA DE MEMORIA.**
- **COLORACIÓN AMARILLA DE LA PIEL O DEL BLANCO DE LOS OJOS (ICTERICIA) QUE PUEDE ESTAR ASOCIADA CON UN AUMENTO DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS, HEPATITIS.**





- **REACCIONES ALÉRGICAS GRAVES; ERUPCIÓN CUTÁNEA JUNTO A DOLOR EN LAS ARTICULACIONES Y MÚSCULOS.**
- **CAMBIOS EN LOS NIVELES DE AZÚCAR EN LA SANGRE.**
- **AUMENTO O DISMINUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE ORINAR.**
- Incontinencia urinaria (micción involuntaria, pérdida de orina).
- **ERUPCIONES CUTÁNEAS GRAVES QUE PUEDEN AFECTAR A LA BOCA U OTRAS PARTES DEL CUERPO Y PUEDEN SER PELIGROSAS PARA LA VIDA.**
- **EMPEORAMIENTO DE LA PSORIASIS (PLACAS DE ENGROSAMIENTO O ENROJECIMIENTO DE LA PIEL).**
- **SENSACIONES DE SENTIRSE COMO NO REAL O EXTRAÑO (DESPERSONALIZACIÓN); VER U OÍR COSAS QUE NO EXISTEN (ALUCINACIONES); SENTIR O CREER COSAS IRREALES (IDEAS DELIRANTES); DESCONFIANZA GRAVE (PARANOIA).**

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos se han producido en un reducido número de personas, pero no se conoce su frecuencia exacta:

- Pensamientos de autolesionarse o suicidarse durante el tratamiento con Elontril o poco después de interrumpir el tratamiento (ver la sección 2, “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Elontril”). Si usted tiene estos pensamientos, **contacte con su médico o acuda inmediatamente a un hospital.**
- Pérdida de contacto con la realidad e incapaz de pensar o juzgar con claridad (*psicosis*); otros síntomas pueden incluir alucinaciones y/o ilusiones.
- Reducción del número de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia).
- Disminución de sodio en sangre (hiponatremia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:


www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Elontril

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz. El frasco contiene un pequeño recipiente sellado que contiene carbón activo y silicagel para mantener los comprimidos secos. Mantener el recipiente dentro del frasco. No tragar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el Punto SIGRE  de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Elontril

7 de 9

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: N3LQYRS454



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLÍTICA
SOCIAL E IGUALDAD
AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS



El principio activo es bupropión hidrocloreto. Cada comprimido contiene 150 mg de bupropión hidrocloreto.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: Poli (alcohol vinílico), dibehenato de glicerol.

Película de recubrimiento: Etilcelulosa, povidona K-90, macrogol 1450, dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, dióxido de silicio, citrato de trietilo.

Tinta de impresión: Shellac Glaze, óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de amonio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Elontril 150 mg comprimidos, son comprimidos de color blanco-crema a amarillo claro, redondos, con una cara marcada con "GSSFV" en tinta negra y la otra lisa. Están disponibles en frascos blancos de polietileno que contienen 7, 30 ó 90 (3 x 30) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

Responsable de la fabricación Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Alemania

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero - Burgos
España

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Wellbutrin XR: Austria, Bélgica, Luxemburgo, Chipre, Grecia, Malta, Polonia, Portugal, Eslovenia, Suiza, Holanda.

Wellbutrin: Italia.

Elontril: República Checa, Estonia, Alemania, Hungría, Italia, Lituania, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, España, Holanda.

Magerion: Alemania.

Wellbutrin Retard: Islandia, Noruega.

Voxra: Finlandia, Suecia.

Carmubine: Austria.

Bupropion Hidrocloreto GSK: Holanda.





Fecha de la última revisión de este prospecto: Noviembre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>



TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

HÁGASE SABER QUE YO, TARNJIT SINGH GREWAL, del Condado de Surrey, Inglaterra, Escribano Público debidamente autorizado, admitido y juramentado. ----

POR LA PRESENTE CERTIFICO: -----

QUE el día 14 de febrero hice que se realizara una inspección en la Agencia Español de Medicamentos y Productos Sanitarios

(<https://localizador.aemps.es/localizador/localizador.do>)

sobre la base de dicha inspección, **certifico cuanto sigue,** -----

QUE el documento adjunto a la presente hace referencia a **GlaxoSmithKline, S.A.** con domicilio en **Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos, Madrid, España;**

Y QUE dicho **CERTIFICADO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO BAJO REFERENCIA N3LQYRS454** se encuentra disponible en el sitio web antes mencionado. -----

FIRMADO Y SELLADO en West Molesey, Surrey, este día catorce de febrero del año dos mil veintiuno. -----

[Consta firma] -----

Tarnjit Singh Grewal -----

Escribano Público -----

Protocolo Número: 506290/3 -----

[Pie de página] -----

GREWAL NOTARY -----

27 The Fairway, West Molesey, Surrey, KT81BP, England

Teléfono: +44 (0)20 8941 7360 -----

Sitio web: grewalnotary.co.uk -----

Correo electrónico: notary@grewalnotary.co.uk -----

[Consta oblea notarial] -----

APOSTILLA -----

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. **País:** Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte -----

El presente documento público -----

2. **ha sido firmado por** Tarnjit Singh Grewal -----

3. **quien actúa en calidad de** Escribano Público -----

4. **y está revestido del sello/timbre de** Dicho Escribano Público -----

Certificado -----

5. **en** Londres -----

6. **el** 16 de febrero de 2021 -----

7. por el Secretario Principal de Estado de Asuntos Exteriores y del Commonwealth de su Majestad -----

8. **bajo el número** APO-2239812 -----

9. **Sello/timbre** Oficina del Exterior y del Commonwealth - Londres -----

10. Firma: P. Fraser -----

[Consta firma] -----

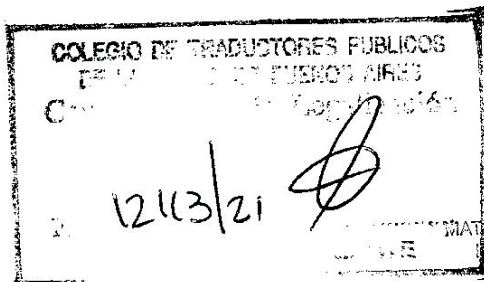
La presente Apostilla no es para ser utilizada en el Reino Unido y solamente confirma la autenticidad de

la firma, sello o timbre que obra en el documento público adjunto del Reino Unido. No confirma la autenticidad del documento subyacente. Las apostillas adjuntas a los documentos que han sido fotocopiados y certificados en el Reino Unido confirman la firma del funcionario público del Reino Unido quien llevó a cabo la certificación solamente. No autentica ni la firma que obra en el documento original ni los contenidos del documento original de manera alguna. Si este documento es para ser utilizado en un país que no forma parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, el mismo debe ser presentado ante la sección consular de la misión diplomática que representa a dicho país. -----

Para verificar esta apostilla ir a www.verifyapostille.service.gov.uk. -----

[Sigue texto en idioma español] -----

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en tres (3) carillas al idioma español de la parte pertinente del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 5 días del mes de marzo de 2021. -----



Miriam Wachtel
MIRIAM WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MATRÍCULA N° 277 CAPITAL FEDERAL
INSORIP. CTRC.B.A. Nro. 2420

3



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305


LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes al/a la Traductor/a Público/a WACHTEL, MIRIAM FELISA

que obran en los registros de esta institución, en el folio 277 del Tomo 9 en el idioma INGLÉS

Legalización número: **12113**

Buenos Aires, 10/03/2021


MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires



ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA
SCASSERRA Claudia Alejandra 47949212113
CUIL 27221478520 Control interno:



BE IT KNOWN THAT I, TARNJIT SINGH GREWAL, of the County of Surrey, England, Notary
Public duly authorised, admitted and sworn

DO HEREBY CERTIFY:

THAT on the 14th day of February I caused an inspection to be made at the Spanish Agency
for Medicines and Health Products (<https://localizador.aemps.es/localizador/localizador.do>)
and on the basis on such inspection **hereby certify as follows,**

THAT the document annexed hereto refers to **Glaxosmithkline, S.A.** which has an address
at **Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain;**

AND THAT the said **CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT WITH REFERENCE**
S6BEGJP2DB is found at the above website.

SIGNED AND SEALED at West Molesey, Surrey this fourteenth day of February in the year
two thousand and twenty-one.

Protocol Number:
506290/2





Tarnjit Singh Grewal
Notary Public



GN GREWAL NOTARY

27 The Fairway
West Molesey, Surrey
KT8 1PB, England
Página 1 de 36

+44 (0)20 8941 7360
grewalnotary.co.uk
notary@grewalnotary.co.uk

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Tarnjit Singh Grewal
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	16 February 2021
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign, Commonwealth and Development Affairs
8. Number sous no / bajo el numero	APO-2239811
9. Seal / stamp Sceau / timbre Sello / timbre	
10. Signature Signature Firma	P. Fraser 

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

Certificado de un producto farmacéutico
Certificate of a pharmaceutical product

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud.
This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization.

Número de certificado: **2020/01110**

Number of certificate: 2020/01110

País exportador (certificador): **ESPAÑA**

Exporting (certifying country): SPAIN

País importador (solicitante): **ARGENTINA**

Importing (requesting country): ARGENTINA

1. Nombre y forma farmacéutica del producto: **ELONTRIL 300 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA**

Name and dosage form of the product:

Nombre del medicamento en el país de destino: **(NOMBRE EN ARGENTINA: Wellbutrin XL)**

Name of medicine in the country of destination:

1.1 Forma Farmaceutica: **COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

Dosage form: MODIFIED-RELEASE TABLET

1.2 Principios(s) activos(s): **BUPROPION HIDROCLORURO**

Active ingredient(s): BUPROPION HYDROCHLORIDE



1.3 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador? **SI**

Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? YES

1.4 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador? **SI**

Is this product actually on the market in the exporting country? YES

2.A.1 Número de la autorización del producto: **68616**

Number of product license: 68616

2.A.2 Fecha de la autorización: **23/03/2007**

Date of issue: 03/23/2007

2.A.3 Titular de la autorización del producto (nombre y dirección):

Product licence holder (name and address):

GLAXOSMITHKLINE, S.A.
Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)
España/Spain

2.A.4 Condición del titular de la autorización del producto

Status of product license holder

a. Fabrica la forma farmacéutica / *Manufactures the dosage form*

b. Acondiciona y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente /
Packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company





c. No fabrica la forma farmacéutica ni acondiciona y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente / *Neither manufactures the dosage form nor packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company* (X)

2.A.4.1 Nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:

Name and address of the manufacturer Producing the dosage form:

BAUSCH HEALTH COMPANIES INC.
100 LifeSciences Parkway
Steinbach, Manitoba-R5G 1Z7
Canadá/Canada
Fabricación, Acondicionamiento/Manufacturing, Packaging

ASPEN BAD OLDESLOE GMBH
Industriestrasse 32-36
Bad Oldesloe - D-23843
Alemania/Germany
Liberador de lote/Batch release

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. de Extremadura, 3.
09400 Aranda de Duero (Burgos)
España/Spain
Acondicionamiento 1º y 2º y Liberador de lote/Primary and secondary packaging and Batch release

2.A.5 ¿Se adjunta 'summary basis for approval'? SI

is the summary basis for approval appended? YES

2.A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección)

Applicant for certificate, if different from the license holder (name and address)



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S 6 B E G J P 2 D B



3. La autoridad certificadora, ¿Efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación que produce la forma farmacéutica? **SI**

Si no procede, continuar con la pregunta 4

*Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? **YES***

If not or not applicable, proceed to question 4

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. de Extremadura, 3.
09400 Aranda de Duero (Burgos)
España/Spain

3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años): **3 Años**

*Periodicity of Routine inspections (years): **3 Years***

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? **SI**

*Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? **YES***

3.3 ¿Las instalaciones y procesos se adecuan a las GMP como recomienda la organización Mundial de la Salud? **SI/NO/NO PROCEDE: SI**

*Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? **YES***

4 ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto? **SI**

*Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product? **YES***

Dirección de la autoridad certificadora:





agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Address of certifying authority:

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS
C/ Campezo nº 1 - edif 8
28022 Madrid
España / Spain
Teléfono: 0034 918225073/007
Fax: 0034 918225043

JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

THE HEAD OF THE DEPARTMENT OF
MEDICINES FOR HUMAN USE



Persona autorizada/Authorized person: Cesar Hernández García

**CADUCIDAD DEL CERTIFICADO DE UN AÑO/ EXPIRY DATE OF THIS CERTIFICATE 1
YEAR**

Pueden consultar la información actualizada de los medicamentos autorizados en España en el catálogo de medicamentos CIMA, publicado en la página web oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

You can check the updated information on the medicines authorized in Spain in CIMA, the medicines catalog published on the official website of the Spanish Agency of Medicines and Health Products: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S 6 B E G J P 2 D B





Declaración de composición cuantitativa
Statement of quantitative composition

1. Nombre y forma farmacéutica del Medicamento: **ELONTRIL 300 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA**

Name and pharmaceutical form of the Medicinal Product:

Nombre del medicamento en el país de destino: **(NOMBRE EN ARGENTINA: Wellbutrin XL)**

Name of medicine in the country of destination:

2. Número de autorización de comercialización española: **68616**

Number(s) in the Spanish Register of Medicinal Products: 68616

3. Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento: **Por comprimido**

Qualitative and quantitative composition of the Medicinal Product: Per tablet

Ingrediente / Ingredient	Cantidad / Quantity	Unidad / Unit
Principio Activo/Active Ingredient		
BUPROPION HIDROCLORURO / BUPROPION HYDROCHLORIDE	300	mg
Otros Ingredientes/ Other Ingredients		
POLI (ALCOHOL VINILICO) / POLYVINYL ALCOHOL	10.6	mg
DIBEHENATO DE GLICEROL / GLYCEROL DIBEHENATE	9.4	mg
ETILCELULOSA / ETHYLCELLULOSE	13.05	mg
POVIDONA / POVIDONE	12.4	mg
MACROGOL / MACROGOL	4.24	mg
ALCOHOL ETILICO (ETANOL) / ETHANOL	CS / q.s.	-
ISOPROPILICO, ALCOHOL / ISOPROPYL ALCOHOL	CS / q.s.	-
COPOLIMERO ACIDO METACRILICO Y ACRILATO ETILO / METHACRYLIC ACID AND ETHYL	6.86	mg





ACRYLATE COPOLYMER		
EU DRAGIT L30D (COPOLIMERO ESTERES ACRILI / EU DRAGIT L30D)	-	-
DIOXIDO DE SILICONA / SILICON DIOXIDE	2.57	mg
CITRATO DE TRIETILO / TRIETHYL CITRATE	0.35	mg
AGUA PURIFICADA / WATER, PURIFIED	CS / q.s.	-
TINTA DE IMPRESION NEGRA / BLACK PRINTING INK	-	-





FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg ó 300 mg de bupropión hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 a 300 mg una vez al día. Deben transcurrir al menos 24 horas entre las dosis.

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

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

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

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

Cuando se cambia el tratamiento de comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada de bupropión, de administración 2 veces al día, a Elontril comprimidos de liberación modificada una vez al

1 de 15

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S 6 B E G J P 2 D B



MINISTERIO DE
SANIDAD POLÍTICA
SOCIALE E HIGIENA
PERSONAL Y CONSUMOS



día, se debe administrar la misma dosis total diaria, siempre que sea posible.

población pediátrica

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

pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

Los comprimidos de Elontril pueden tomarse con o sin alimentos.

Interrupción del tratamiento

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

4.3. Contraindicaciones

Elontril está **contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a alguno de los excipientes incluidos en la **sección 6.1**.

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

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

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

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

Elontril está **contraindicado** en pacientes con **cirrosis hepática grave**.

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





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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

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

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

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

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

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

Interacciones (ver sección 4.5)

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

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

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

Neuropsiquiatría

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas, o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se produzca su mejoría. La experiencia indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.





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

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

A la terapia farmacológica se debe acompañar una estrecha supervisión de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de hacer cambios de dosis. Se debe alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios raros de comportamiento y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Se debe tener en cuenta que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos puede estar relacionada tanto con la enfermedad subyacente como con el tratamiento farmacológico (ver Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar, ver sección 4.8).

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

Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos (ver sección 4.8). En particular, se han observado casos de sintomatología psicótica y maniaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, un episodio de depresión mayor puede ser la primera manifestación de un trastorno bipolar. Generalmente, y aunque no se haya demostrado en ensayos clínicos controlados, se cree que el tratamiento de estos episodios sólo con un medicamento antidepresivo puede incrementar el riesgo de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. Hay datos clínicos limitados sobre el uso de bupropión en combinación con eutimizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, que sugieren una menor frecuencia de viraje a manía. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser adecuadamente evaluados para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que comprenda antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

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

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

Hipersensibilidad

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





Enfermedad cardiovascular

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

Presión arterial

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

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

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

Grupos de pacientes específicos

Población pediátrica – El tratamiento con antidepresivos está relacionado con un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos.

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

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

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

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

Interferencia con los análisis de orina

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

Formas de administración inadecuadas

Elontril está formulado para uso oral solamente. Se ha notificado la inhalación de comprimidos triturados o





la inyección de bupropión disuelto, lo que puede llevar a una liberación rápida, a una absorción más rápida y a una potencial sobredosis. Se han notificado convulsiones y/o casos de muerte cuando bupropion se ha administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El efecto de bupropión sobre otros medicamentos

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

La terapia concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Tales medicamentos incluyen ciertos antidepresivos (p. ej. desipramina, imipramina), antipsicóticos (p. ej. risperidona, tioridazina), betabloqueantes (p. ej. metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antiarrítmicos de la clase C1 (p. ej. propafenona, flecainida). Si se adiciona Elontril al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, debe valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, debe considerarse el beneficio esperado del tratamiento con Elontril en comparación con los riesgos potenciales.

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

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

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

El efecto de otros medicamentos sobre bupropión

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (ver sección 5.2). La co-administración de medicamentos que pueden afectar al metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (p. ej. sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropión y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropión/hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad. Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropión conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p. ej. carbamazepina, fenitofna, ritonavir, efavirenz) o que inhiben el metabolismo (p. ej. valproato), pues pueden afectar a su eficacia y seguridad clínica.





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

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

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

Otra información sobre interacciones

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

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

No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropión y benzodiazepinas administrados de forma concomitante. De acuerdo a las rutas metabólicas *in vitro*, no existen razones para tal interacción. Tras la administración concomitante de bupropión con diazepam en voluntarios sanos, se produjo menos sedación que cuando se administró únicamente diazepam.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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





Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Anemia, leucopenia y trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico. También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden parecerse a la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Pérdida de peso
	Muy raras	Alteraciones de glucosa en sangre
	No conocida	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio (ver sección 4.2)
	Frecuentes	Agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Depresión (ver sección 4.4), confusión
	Muy raras	Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, trastornos del sueño incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoides
	No conocida	Ideación y comportamiento suicida*** , psicosis
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, parestias, 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	Sacudidas
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre, dolor torácico, astenia

* Las **reacciones** de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma de **reacciones** cutáneas. Ver “Trastornos del sistema inmunológico” y “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”.

** La **incidencia de convulsiones** es de aproximadamente el 0,1% (1/1.000). El tipo más **frecuente de crisis** es el de **convulsiones tónico-clónicas generalizadas**, un tipo de crisis que puede dar lugar en algunos casos a **confusión post-ictal** o a alteración de la memoria (ver sección 4.4).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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





recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica

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

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

Se observó un beneficio significativo en la variable primaria en 2 de los 4 estudios realizados en Estados Unidos con Elontril (300-450 mg). De estos 2 estudios positivos, uno de ellos fue un estudio controlado con placebo y el otro un estudio con control activo, ambos en pacientes con depresión mayor. En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes que había respondido a 8 semanas de tratamiento agudo con bupropión 2 veces/día (300 mg/día) en una fase abierta, fueron aleatorizados a recibir bupropión 2 veces/día o placebo durante las 44 semanas siguientes. Bupropión 2 veces/día demostró superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo ($p < 0,05$) en el resultado de la variable primaria. La incidencia del mantenimiento del efecto durante las 44 semanas del periodo de seguimiento doble ciego, fue de un 64% y un 48% para bupropión 2 veces/día y placebo, respectivamente.

Seguridad clínica

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

10 de 15

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 08/05/2020

Para comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S 6 B E G J P 2 D B



Página 17 de 30

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Página 19 de 36



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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

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





Biotransformación

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

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

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

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

Eliminación

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

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

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

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

Grupos de Pacientes Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de bupropión y sus metabolitos activos no se diferencia de forma estadísticamente significativa en pacientes con cirrosis leve a moderada respecto a los voluntarios sanos, aunque se observó una mayor variabilidad entre los pacientes (ver sección 4.4). En pacientes con cirrosis hepática grave, los valores de C_{max} y AUC de bupropión aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximadamente del 70% y 3 veces, respectivamente) y fueron más variables cuando se compararon con los valores de los voluntarios





sanos; la media de la semivida fue también más prolongada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxibupropión, la $C_{máx}$ media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{máx}$ más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de las semividas fueron más prolongadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, la $C_{máx}$ media tendió a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el AUC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de $T_{máx}$ más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la semivida media más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (ver sección 4.3).

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 bupropión 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 bupropión 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 sección 4.4).

Liberación in-vitro de bupropión con alcohol

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a exposiciones similares a aquellas obtenidas a la dosis máxima recomendada en humanos (en base a datos de exposición sistémica), revelaron que no hay efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo fetal. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en conejos con dosis de hasta 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la comparación mg/m^2 (no se dispone de datos de exposición sistémica) sólo revelaron un ligero aumento de variaciones óseas (incidencia mayor de las variaciones anatómicas frecuentes de costillas torácicas accesorias y un retraso de la osificación de las falanges). Además a dosis maternalmente tóxicas se reportaron casos de disminución del peso fetal en conejos.

En los experimentos realizados con animales, la administración de dosis de bupropión varias veces mayores que las terapéuticas para humanos han producido, entre otros, los siguientes síntomas relacionados con la dosis: ataxia y convulsiones en ratas, debilidad general, temblores y emesis en perros, y mayor índice de mortalidad en ambas especies de animales. 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.

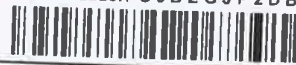
En animales se observan alteraciones hepáticas pero son reflejo de la acción de un inductor enzimático hepático. A las dosis recomendadas en humanos, bupropión no induce su propio metabolismo. Esto indica que los hallazgos hepáticos en animales de laboratorio tienen una importancia limitada solamente,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

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

DATOS FARMACÉUTICOS

1. Lista de excipientes

aceite del comprimido
alcohol vinílico





Dibehenato de glicerol

Película de recubrimiento

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

Tinta de impresión

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

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

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.

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

28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada: 68.615

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada: 68.616





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

Marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017





Prospecto: información para el usuario

Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada

Bupropión hidrocloreuro

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Elontril y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Elontril
3. Cómo tomar Elontril
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Elontril
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Elontril y para qué se utiliza

Elontril es un medicamento prescrito por su médico para el tratamiento de la depresión. Se cree que actúa sobre determinadas sustancias en el cerebro llamadas *noradrenalina* y *dopamina*, las cuales están relacionadas con la depresión.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Elontril

No tome Elontril

- **si es alérgico** a bupropión o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si está tomando otros medicamentos que contengan bupropión**
- **si le han diagnosticado epilepsia o tiene antecedentes de sufrir convulsiones**
- **si padece, o ha padecido, algún trastorno de la alimentación** (por ejemplo, bulimia o anorexia nerviosa)
- **si tiene un tumor en el cerebro**
- **si toma grandes cantidades de alcohol** y ha iniciado, o va a iniciar, una deshabituación de alcohol
- **si tiene alguna enfermedad grave del hígado**
- **si ha dejado de tomar medicamentos para dormir o va a dejarlos** mientras esté tomando Elontril
- **si está tomando o ha tomado, en las últimas dos semanas, otros medicamentos para la depresión denominados *inhibidores de la enzima monoaminoxidasa* (IMAOs).**

Si está en alguna de estas situaciones, comuníquese inmediatamente a su médico y no tome Elontril.

Advertencias y precauciones

1 de 8

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S 6 B E G J P 2 D B



Página 23 de 30

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Página 25 de 36



Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Elontril.

Niños y adolescentes

Elontril no está recomendado en el tratamiento de niños menores de 18 años de edad.

En pacientes menores de 18 años existe un mayor riesgo de pensamientos e intentos de suicidio cuando están en tratamiento con antidepresivos.

Adultos

Comuníquese a su médico antes de comenzar a tomar Elontril:

- **si toma mucho alcohol habitualmente**
- **si padece diabetes** que está siendo tratada con insulina o comprimidos orales
- **si ha sufrido una lesión grave en la cabeza o ha tenido en el pasado un traumatismo en la cabeza.**

Se ha observado que Elontril puede producir crisis epilépticas (convulsiones) en aproximadamente 1 de cada 1.000 personas. Este efecto adverso es más probable que ocurra en personas que estén en las situaciones citadas anteriormente. Si sufre una crisis epiléptica mientras está tomando Elontril, **interrumpa su tratamiento con Elontril. No lo tome nunca más y visite a su médico.**

- **si tiene trastorno bipolar** (oscilaciones muy pronunciadas del estado de ánimo), Elontril puede producir episodios de esta enfermedad
- **si tiene alguna enfermedad del hígado o del riñón**, la probabilidad de sufrir efectos adversos es mayor.

Si usted está en alguna de las situaciones citadas anteriormente, consulte con su médico antes de tomar Elontril, quien podría decidir hacerle un seguimiento más estrecho o recomendarle otro tratamiento.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión

Si usted está deprimido a veces puede tener pensamientos de hacerse daño a sí mismo o suicidarse. Estos pueden aumentar al principio del tratamiento con antidepresivos, ya que todos estos medicamentos tardan un tiempo en hacer efecto, que normalmente es de unas dos semanas, pero a veces puede ser más tiempo. Es probable que le suceda esto:

- si usted ya ha tenido previamente pensamientos de suicidio o de hacerse daño a sí mismo
- si es usted un adulto joven. Hay información de ensayos clínicos que muestran que existe un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que estaban siendo tratados con algún antidepresivo.

Si tiene pensamientos de hacerse daño a sí mismo o suicidarse en cualquier momento, **consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.**

Puede ser útil para usted explicarle a algún familiar o a un amigo cercano que está deprimido o tiene trastornos de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles también que le digan si piensan que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados por los cambios en su conducta.

Uso de Elontril con otros medicamentos

Interrumpa su tratamiento con Elontril e informe a su médico si está tomando o ha tomado medicamentos antidepresivos denominados *inhibidores del enzima monoaminoxidasa* (IMAOs) durante las dos últimas semanas (vea también la sección 2 "No tome Elontril").

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, vitaminas o plantas medicinales, incluso los adquiridos sin receta. El médico podría cambiarle la dosis de Elontril o sugerir un cambio en los otros medicamentos.





Algunos medicamentos interactúan con Elontril. Algunos de ellos pueden aumentar la probabilidad de sufrir crisis epilépticas o convulsiones, y otros pueden aumentar el riesgo de sufrir otros efectos adversos. A continuación se enumeran algunos ejemplos, aunque la lista no es completa:

Puede aumentar la posibilidad de sufrir convulsiones

- **si toma otros medicamentos para la depresión u otras enfermedades mentales**
- **si toma teofilina** usado para tratar el asma u otras enfermedades pulmonares
- **si toma tramadol**, un analgésico fuerte
- **si ha estado tomando medicamentos sedantes**, o si los va a dejar de tomar mientras está tomando Elontril (vea también la sección 2 “No tome Elontril”)
- **si toma medicamentos para tratar la malaria** (como mefloquina o cloroquina)
- **si toma estimulantes u otros medicamentos para controlar su peso o apetito**
- **si usa corticosteroides (por vía oral o inyectable)**
- **si usa antibióticos denominados quinolonas**
- **si usa ciertos antihistamínicos que pueden causar somnolencia**
- **si usa medicamentos para tratar la diabetes.**

Si usted está en alguna de estas situaciones, informe inmediatamente a su médico antes de tomar Elontril. Su médico valorará los riesgos y beneficios de que tome Elontril.

Puede aumentar la posibilidad de tener otros efectos adversos

- **si toma otros medicamentos para tratar la depresión** (amitriptilina, fluoxetina, paroxetina, dosulepina, desipramina o imipramina) u otras enfermedades mentales (clozapina, risperidona, tioridazina u olanzapina)
- **si toma medicamentos antiparkinsonianos** (levodopa, amantadina u orfenadrina)
- **si toma medicamentos que afectan la capacidad de su organismo de eliminar Elontril** (carbamecepa, fenitoína, valproato)
- **si toma algunos medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer** (como ciclofosfamida o ifosfamida)
- **si toma ticlopidina o clopidogrel, usados principalmente para prevenir el accidente cerebrovascular**
- **si toma algún medicamento betabloqueante** (metoprolol)
- **si toma medicamentos para tratar arritmias del corazón** (propafenona, flecainida)
- **si usa parches de nicotina para ayudarle a dejar de fumar.**

Si usted está en alguna de estas situaciones, informe inmediatamente a su médico antes de tomar Elontril.

Elontril puede ser menos eficaz

- **si toma ritonavir o efavirenz**, medicamentos para tratar la infección por VIH (SIDA).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico comprobará si Elontril está funcionando de forma adecuada en usted. Puede ser necesario aumentar la dosis o cambiar a otro tratamiento para su depresión. **No debe aumentar** la dosis de Elontril si no se lo aconseja su médico, ya que esto puede aumentar el riesgo de tener efectos adversos, incluso convulsiones.

Elontril puede hacer que otros medicamentos sean menos efectivos

- **si toma tamoxifeno utilizado para el tratamiento del cáncer.**

Informe a su médico si está en esta situación. Puede ser necesario cambiarle el tratamiento para su depresión.

- **si toma digoxina para el corazón.**

Informe a su médico si está en esta situación. El médico puede considerar ajustar la dosis de digoxina.

Elontril y alcohol

El alcohol puede afectar a la forma de actuar de Elontril y, cuando se toman juntos, raramente puede afectar a los nervios o a su estado mental. Algunas personas han notado que son más sensibles al alcohol durante





el tratamiento con Elontril. El médico podría recomendarle que no beba alcohol (cerveza, vino, licores) o que beba cantidades muy pequeñas mientras esté tomando Elontril. Si actualmente consume mucho alcohol, no lo deje de forma brusca, ya que puede correr el riesgo de sufrir una crisis epiléptica.

Consulte al médico sobre el consumo de alcohol antes de iniciar su tratamiento con Elontril.

Efecto en los análisis de orina

Elontril puede interferir con algunos análisis de orina utilizados para detectar otros fármacos o sustancias. Si necesita un análisis de orina, comunique a su médico o al hospital que está tomando Elontril.

Embarazo y lactancia

No tome Elontril si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada a menos que el médico se lo prescriba. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Algunos estudios, no todos, han notificado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento, en particular defectos del corazón, de bebés cuyas madres estuvieron tomando Elontril. No se conoce si esto es debido al uso de Elontril.

Los componentes de Elontril pueden pasar a la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Elontril.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si Elontril le produce mareo o aturdimiento.

3. Cómo tomar Elontril

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. A continuación se incluyen las dosis recomendadas, pero el médico le aconsejará la dosis adecuada para usted. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Puede ser necesario que transcurra un tiempo antes de que empiece a notar una mejoría. El medicamento tarda un tiempo en ejercer totalmente su acción, que puede ser semanas o meses. Cuando comience a sentirse mejor, su médico podrá aconsejarle continuar con su tratamiento de Elontril para prevenir que la depresión vuelva a aparecer.

Qué dosis tomar

La dosis normal recomendada en adultos es de **un comprimido de 150 mg al día.**

Si después de varias semanas no comienza a sentir mejoría, **el médico podrá aumentar la dosis a 300 mg al día.**

Tome los comprimidos de Elontril por la mañana. No tome Elontril más de una vez al día.

El comprimido está cubierto por una película que libera el medicamento lentamente en su organismo. Algunas veces puede notar que aparece una especie de comprimido en las heces. Esto es la película de recubrimiento vacía que ha pasado por su intestino.

Trague los comprimidos enteros. No los mastique ni los triture ni los divida, porque si hace esto existe el peligro de sobredosis debido a que el fármaco se liberará muy rápidamente en su organismo, aumentando la probabilidad de tener efectos adversos, incluso ataques (convulsiones).



Algunas personas pueden mantener la dosis de un comprimido de 150 mg al día durante todo el tratamiento. Su médico puede prescribir esta dosis en pacientes con problemas de hígado o riñón.

Duración del tratamiento

Consulte con su médico quien, de acuerdo con usted, le indicará la duración del tratamiento con Elontril. Pueden ser necesarias varias semanas o meses hasta que usted note alguna mejoría. Mantenga informado al médico regularmente sobre sus síntomas para que pueda decidir la duración del tratamiento.

4 de 8

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S6BEGJP2DB



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLÍTICA
SOCIAL E IGUALDAD
AGENCIAS ESPAÑOLAS DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Página 26 de 30

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Página 28 de 36



Aunque se empiece a sentir mejor, su médico puede recomendarle continuar el tratamiento con Elontril para evitar que reaparezcan los síntomas de la depresión.

Si toma más Elontril del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental, **consulte inmediatamente** a su médico o farmacéutico, o acuda a urgencias o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si usted toma más comprimidos de lo indicado por el médico, puede aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas o convulsiones.

Si olvidó tomar Elontril

Si se le olvida tomar una dosis, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. **No tome una dosis doble para compensar** las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Elontril

No interrumpa el tratamiento con Elontril o reduzca la dosis sin haberlo consultado previamente con el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Crisis epilépticas o convulsiones

Aproximadamente 1 de cada 1.000 personas que toman Elontril tienen riesgo de sufrir un ataque epiléptico (una crisis o convulsión). Este riesgo es mayor si toma más comprimidos de los que debe, si está tomando determinados medicamentos o si tiene mayor riesgo de lo habitual de sufrir ataques. Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.

Consulte a su médico **si sufre un ataque epiléptico y no tome más comprimidos.**

Reacciones alérgicas

Algunas personas pueden tener reacciones alérgicas a Elontril, incluyendo:

- Enrojecimiento o erupción cutánea (urticaria), ampollas o habones en la piel. Algunas erupciones cutáneas pueden requerir hospitalización, especialmente si van unidas a hinchazón de boca y ojos.
- Aparición anormal de "pitos" en el pecho o dificultad para respirar.
- Hinchazón de párpados, labios o lengua.
- Dolor en músculos o articulaciones.
- Síncope o desmayo.

Consulte a su médico **si sufre una reacción alérgica y no tome más comprimidos.**

Las **reacciones alérgicas pueden durar bastante tiempo**. Si el médico le prescribe algún medicamento para ello, asegúrese de completar el tratamiento.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Dificultad para dormir. Asegúrese de tomar Elontril por la mañana.
- Dolor de cabeza.
- Sequedad de boca.
- Náuseas, vómitos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Fiebre, mareo, picor, sudoración y erupción cutánea (en ocasiones debido a reacciones alérgicas).





- Inestabilidad, temblor, debilidad, cansancio, dolor en el pecho.
- Sentirse ansioso o agitado.
- Dolor de estómago o molestias digestivas (estreñimiento), alteraciones del sentido del gusto, pérdida de apetito (anorexia).
- Aumento de la tensión sanguínea (a veces grave), rubor.
- Sensación de oír campanillas, alteración de la visión.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Sentirse deprimido (ver también la sección 2 “Tenga especial cuidado con Elontril, Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión”).
- Confusión.
- Dificultad para concentrarse.
- Aceleración de los latidos del corazón.
- Pérdida de peso.

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.

- Convulsiones.

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas.

- Palpitaciones, desmayo.
- Contracciones musculares, rigidez muscular, falta de coordinación de movimientos, problemas al caminar o de coordinación.
- Sensación de inquietud, irritabilidad, hostilidad, agresividad, pesadillas, hormigueo o entumecimiento, pérdida de memoria.
- Coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (*ictericia*) que puede estar asociada con un aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis.
- Reacciones alérgicas graves; erupción cutánea junto a dolor en las articulaciones y músculos.
- Cambios en los niveles de azúcar en la sangre.
- Aumento o disminución de la frecuencia de orinar.
- Incontinencia urinaria (micción involuntaria, pérdida de orina).
- Erupciones cutáneas graves que pueden afectar a la boca u otras partes del cuerpo y pueden ser peligrosas para la vida.
- Empeoramiento de la psoriasis (placas de engrosamiento o enrojecimiento de la piel).
- Sensaciones de sentirse como no real o extraño (*despersonalización*); ver u oír cosas que no existen (*alucinaciones*); sentir o creer cosas irreales (*ideas delirantes*); desconfianza grave (*paranoia*).

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos se han producido en un reducido número de personas, pero no se conoce su frecuencia exacta:

- Pensamientos de autolesionarse o suicidarse durante el tratamiento con Elontril o poco después de interrumpir el tratamiento (ver la sección 2, “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Elontril”). Si usted tiene estos pensamientos, **contacte con su médico o acuda inmediatamente a un hospital.**
- Pérdida de contacto con la realidad e incapaz de pensar o juzgar con claridad (*psicosis*); otros síntomas pueden incluir alucinaciones y/o ilusiones.
- Reducción del número de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia).
- Disminución de sodio en sangre (hiponatremia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.






5. Conservación de Elontril

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz. El frasco contiene un pequeño recipiente sellado que contiene carbón activo y silicagel para mantener los comprimidos secos. Mantener el recipiente dentro del frasco. No tragar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el Punto SIGRE  de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Elontril

El principio activo es bupropión hidrocloreto. Cada comprimido contiene 300 mg de bupropión hidrocloreto.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: Poli (alcohol vinílico), dibehenato de glicerol.

Película de recubrimiento: Etilcelulosa, povidona K-90, macrogol 1450, dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, dióxido de silicona, citrato de trietilo.

Tinta de impresión: Shellac Glaze, óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de amonio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Elontril 300 mg comprimidos, son comprimidos de color blanco-crema a amarillo claro, redondos, con una cara marcada con "GS5YZ" en tinta negra y la otra lisa. Están disponibles en frascos blancos de polietileno que contienen 7, 30 ó 90 (3 x 30) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

Responsable de la fabricación Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Alemania

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3

7 de 8

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 08/05/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: S6BEGJP2DB





09400 Aranda de Duero - Burgos
España

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Wellbutrin XR: Austria, Bélgica, Luxemburgo, Chipre, Grecia, Malta, Polonia, Portugal, Eslovenia, Suiza, Holanda.

Wellbutrin: Italia.

Elontril: República Checa, Estonia, Alemania, Hungría, Italia, Lituania, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, España, Holanda.

Magerion: Alemania.

Wellbutrin Retard: Islandia, Noruega.

Voxra: Finlandia, Suecia.

Carmubine: Austria.

Bupropion Hidrocloruro GSK: Holanda.

Fecha de la última revisión de este prospecto: Noviembre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>



TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

HÁGASE SABER QUE YO, TARNJIT SINGH GREWAL, del Condado de Surrey, Inglaterra, Escribano Público debidamente autorizado, admitido y juramentado. ----

POR LA PRESENTE CERTIFICO: -----

QUE el día 14 de febrero hice que se realizara una inspección en la Agencia Español de Medicamentos y Productos Sanitarios (<https://localizador.aemps.es/localizador/localizador.do>) sobre la base de dicha inspección, **certifico cuanto sigue,** -----

QUE el documento adjunto a la presente hace referencia a **GlaxoSmithKline, S.A.** con domicilio en **Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos, Madrid, España;** Y QUE dicho **CERTIFICADO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO BAJO REFERENCIA S6BEGJP2DE** se encuentra disponible en el sitio web antes mencionado. -----

FIRMADO Y SELLADO en West Molesey, Surrey, este día catorce de febrero del año dos mil veintiuno. -----

[Consta firma] -----

Tarnjit Singh Grewal -----

Escribano Público -----

Protocolo Número: 506290/2 -----

[Pie de página] -----

GREWAL NOTARY -----

27 The Fairway, West Molesey, Surrey, KT81BP, England

Teléfono: +44 (0)20 8941 7360 -----

Sitio web: grewalnotary.co.uk -----

Correo electrónico: notary@grewalnotary.co.uk -----

[Consta oblea notarial] -----

APOSTILLA -----

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. **País:** Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte -----

El presente documento público -----

2. **ha sido firmado por** Tarnjit Singh Grewal -----

3. **quien actúa en calidad de** Escribano Público -----

4. **y está revestido del sello/timbre de** Dicho Escribano Público -----

Certificado -----

5. **en** Londres -----

6. **el** 16 de febrero de 2021 -----

7. por el Secretario Principal de Estado de Asuntos Exteriores y del Commonwealth de su Majestad -----

8. **bajo el número** APO-2239811 -----

9. **Sello/timbre** Oficina del Exterior y del Commonwealth - Londres -----

10. Firma: P. Fraser -----

[Consta firma] -----

La presente Apostilla no es para ser utilizada en el Reino Unido y solamente confirma la autenticidad de


la firma, sello o timbre que obra en el documento público adjunto del Reino Unido. No confirma la autenticidad del documento subyacente. Las apostillas adjuntas a los documentos que han sido fotocopiados y certificados en el Reino Unido confirman la firma del funcionario público del Reino Unido quien llevó a cabo la certificación solamente. No autentica ni la firma que obra en el documento original ni los contenidos del documento original de manera alguna. Si este documento es para ser utilizado en un país que no forma parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, el mismo debe ser presentado ante la sección consular de la misión diplomática que representa a dicho país. -----

Para verificar esta apostilla ir a www.verifyapostille.service.gov.uk. -----

[Sigue texto en idioma español] -----

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en tres (3) carillas al idioma español de la parte pertinente del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 5 días del mes de marzo de 2021. -----

12/11/21  


MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. 721X - Fº 277 CAPITAL FEDERAL
INSCRIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 2420



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

al/a la Traductor/a Público/a WACHTEL, MIRIAM FELISA

que obran en los registros de esta institución, en el folio 277 del Tomo 9 en el idioma INGLÉS

Legalización número: **12114**

Buenos Aires, 10/03/2021

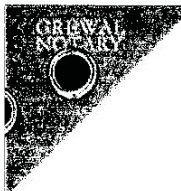


MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTE LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
anmo GRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

SCASSERRA Claudia Alejandra 47949212114
CUIL 27221478520 Control interno:





BE IT KNOWN THAT I, TARNJIT SINGH GREWAL, of the County of Surrey, England, Notary
Public duly authorised, admitted and sworn

DO HEREBY CERTIFY:

THAT on the 14th day of February I caused an inspection to be made at the Spanish Agency
for Medicines and Health Products (<https://localizador.aemps.es/localizador/localizador.do>)
and on the basis on such inspection **hereby certify as follows,**


THAT the document annexed hereto refers to **Asepen Bad Oldeslow GmbH** which has a
manufacturing site at **Industriestrasse 32-36, 23843, Bad Oldesloe, Germany;**

AND THAT the said **LETTER WITH REFERENCE ZT8ZK47755** is found at the above website.


SIGNED AND SEALED at West Molesey, Surrey this fourteenth day of February in the year
two thousand and twenty-one.

Protocol Number:
506290/1




Tarnjit Singh Grewal
Notary Public



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays / País:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Tarnjit Singh Grewal
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	16 February 2021
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign, Commonwealth and Development Affairs
8. Number sous no / bajo el numero	APO-2239810
9. Seal / stamp Sceau / timbre Sello / timbre	
10. Signature Signature Firma	P. Fraser 

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk



agencia española de medicamentos y productos sanitarios

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Madrid, a 29 de septiembre de 2020

A QUIEN CORRESPONDA / TO WHOM IT MAY CONCERN

El Laboratorio Fabricante / *The manufacturing site:*

**Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Alemania / Germany**

Incluido en los Certificados de Producto Farmacéutico emitidos durante los meses de marzo, abril, mayo y junio de 2020 para los siguientes medicamentos / *Included in the Certificates of a Pharmaceutical Product issued during March, April, May and June 2020 for the following medicinal products:*

- **Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada (Nº Reg.: 68.615)**
- **Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada (Nº Reg.: 68.616)**

Está autorizado para llevar a cabo las siguientes actividades / *Is authorised to carry out the following activities:*

Acondicionamiento Primario y Secundario y Liberación de Lotes / *Primary and Secondary Packaging and Batch Release.*

Para que así conste a los efectos oportunos / *In witness whereof and for all pertinent purposes*

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 **am** agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cesar Hernández García

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Fecha de la firma: 29/09/2020
Para comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://localizador.aemps.es>

CSV: ZT8ZK47788



C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 4
28002 MADRID

COPREC ELECTRÓNICO

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

HÁGASE SABER QUE YO, TARNJIT SINGH GREWAL, del Condado de Surrey, Inglaterra, Escribano Público debidamente autorizado, admitido y juramentado. ----

POR LA PRESENTE CERTIFICO: -----

QUE el día 14 de febrero hice que se realizara una inspección en la Agencia Español de Medicamentos y Productos Sanitarios

(<https://localizador.aemps.es/localizador/localizador.do>)

sobre la base de dicha inspección, **certifico cuanto sigue,** -----

QUE el documento adjunto a la presente hace referencia a **Asepen Bad Oldeslow GmbH** con planta de manufactura en **Industriestrasse 32-36, 23483, Bad Oldesloe, Germany;** -----

Y QUE dicha **CARTA BAJO REFERENCIA ZT8ZK47755** se encuentra disponible en sitio web antes mencionado.

FIRMADO Y SELLADO en West Molesey, Surrey, este día catorce de febrero del año dos mil veintiuno. ----

[Consta firma] -----

Tarnjit Singh Grewal -----

Escribano Público -----

Protocolo Número: 506290/1 -----

[Pie de página] -----

GREWAL NOTARY -----

27 The Fairway, West Molesey, Surrey, KT81BP, England

1

Teléfono: +44 (0)20 8941 7360 -----

Sitio web: grewalnotary.co.uk -----

Correo electrónico: notary@grewalnotary.co.uk -----

[Consta oblea notarial] -----

APOSTILLA -----

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. **País:** Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte -----

El presente documento público -----

2. **ha sido firmado por** Tarnjit Singh Grewal -----

3. **quien actúa en calidad de** Escribano Público -----

4. **y está revestido del sello/timbre de** Dicho Escribano Público -----

Certificado -----

5. **en** Londres -----

6. **el** 16 de febrero de 2021 -----

7. por el Secretario Principal de Estado de Asuntos Exteriores y del Commonwealth de su Majestad -----

8. **bajo el número** APO-2239810 -----

9. **Sello/timbre** Oficina del Exterior y del Commonwealth - Londres -----

10. Firma: P. Fraser -----

[Consta firma] -----

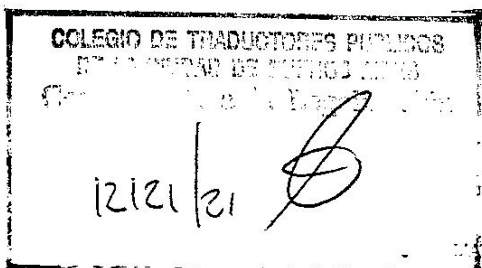
La presente Apostilla no es para ser utilizada en el Reino Unido y solamente confirma la autenticidad de

la firma, sello o timbre que obra en el documento público adjunto del Reino Unido. No confirma la autenticidad del documento subyacente. Las apostillas adjuntas a los documentos que han sido fotocopiados y certificados en el Reino Unido confirman la firma del funcionario público del Reino Unido quien llevó a cabo la certificación solamente. No autentica ni la firma que obra en el documento original ni los contenidos del documento original de manera alguna. Si este documento es para ser utilizado en un país que no forma parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, el mismo debe ser presentado ante la sección consular de la misión diplomática que representa a dicho país. -----

Para verificar esta apostilla ir a www.verifyapostille.service.gov.uk. -----

[Sigue texto en idioma nacional] -----

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en tres (3) carillas al idioma español de la parte pertinente del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 5 días del mes de marzo de 2021. -----



Miriam E. Wachtel

MIRIAM E. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
EN INGLÉS
MISIÓN CONSULAR FEDERAL
INSOPRE - CIPOBA No. 2420



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN


Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes


al/a la Traductor/a Público/a WACHTEL, MIRIAM FELISA

que obran en los registros de esta institución, en el folio 277 del Tomo 9 en el idioma INGLÉS

Legalización número: **12121**

Buenos Aires, 10/03/2021


MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires


ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA
SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520 47949212121
Control interno:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Respuesta a Subsanación – AGREGADO DE DOCUMENTACIÓN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 95 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.30 10:13:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.30 10:13:48 -03:00