



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° ~~1~~ 0034

BUENOS AIRES, **23 NOV. 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003771-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / CLORHIDRATO DE BUPROPION, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado N° 54.058.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Rp.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 0034

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

Que a fojas 253 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / CLORHIDRATO DE BUPROPION, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION EXTENDIDA, CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado Nº 54.058 y Disposición Nº 5137/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 195 a 207, 215 a 227 y 235 a 245 para los prospectos y de fojas 208 a 214, 228 a 234 y 246 a 252, para la información para el paciente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **10034**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5137/07 los prospectos autorizados por las fojas 195 a 207 y la información para el paciente autorizada por las fojas 208 a 214, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.058 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003771-15-4

DISPOSICIÓN N° **10034**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**10034** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.058 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5137/07.

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5512/14 (prospectos).	Prospectos de fs. 195 a 207, 215 a 227 y 235 a 245, corresponde desglosar de fs. 195 a 207. Información para el paciente de fs. 208 a 214, 228 a 234 y 246 a 252, corresponde desglosar de fs. 208 a 214.-



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.058 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de...**23 NOV. 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-003771-15-4

DISPOSICIÓN N° **10034**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten initials and a signature mark in the bottom left corner.

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

23 NOV. 2015

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV)

Industria Alemana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo (Código ATC: N06AX12).

INDICACIONES:

Adultos:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia Clínica

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

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

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

pacientes con depresión mayor.

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

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 1000 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 Sione 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.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción

Tras la administración oral de 300 mg de clorhidrato de bupropion una vez al día en forma de un comprimido de liberación extendida a voluntarios sanos, se observaron concentraciones plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 160 nanogramos por ml al cabo de unas 5 horas. En el estado de equilibrio estacionario, los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC de hidroxibupropion son aproximadamente 3 y 14 veces más altos, respectivamente, que los valores de bupropion. La $C_{m\acute{a}x}$ de treohidrobupropion en estado de equilibrio estacionario es comparable a la $C_{m\acute{a}x}$ de bupropion, mientras que el ABC de treohidrobupropion es aproximadamente 5 veces mayor que el de bupropion, siendo las concentraciones plasmáticas de eritrohidrobupropion comparables a las de bupropion. Los niveles plasmáticos máximos de hidroxibupropion se alcanzan después de unas 7 horas, mientras que los de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion se alcanzan después de unas 8 horas. Los valores del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ de bupropion y de sus metabolitos activos hidroxibupropion y treohidrobupropion aumentan en proporción a la dosis a lo largo de un intervalo de dosis de 50-200 mg, tras administrar una dosis única y a lo largo de un intervalo de dosis de 300-450 mg/día en administración crónica. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de bupropion; los datos de excreción en orina, sin embargo, señalan que al menos un 87% de la dosis de bupropion es absorbida.

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

Distribución

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

Bupropion, hidroxibupropion y treohidrobupropion se unen moderadamente a proteínas plasmáticas (84%, 77% y 42%, respectivamente).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

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

Biotransformación

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

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

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

Bupropion e hidroxibupropion son inhibidores de la isoenzima CYP2D6, siendo los valores de K_i de 21 y 13,3 μM , respectivamente (Ver **Interacciones**).

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

Eliminación

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

El clearance aparente medio tras administración por vía oral de clorhidrato de bupropion es de aproximadamente 200 l/h y la vida media promedio de eliminación de bupropion es de aproximadamente 20 horas.

La vida media de eliminación de hidroxibupropion es de aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion son más prolongadas (37 y 33 horas, respectivamente), y los valores de ABC en el estado estacionario son 8 y 1,6 veces superiores a los de bupropion, respectivamente. El estado estacionario para bupropion y sus metabolitos se alcanza en 8 días.

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

Grupos de Pacientes Especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

La eliminación de bupropion y sus principales metabolitos activos puede verse reducida en pacientes con función renal alterada. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal terminal o con una alteración de la función renal de moderada a grave que indican que la exposición a bupropion y/o sus metabolitos aumentó (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de bupropion y sus metabolitos activos no se diferencia de forma estadísticamente significativa en pacientes con cirrosis leve a moderada respecto a los voluntarios sanos, aunque se observó más variabilidad entre los pacientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En pacientes con cirrosis hepática severa, los valores de $C_{\text{máx}}$ y ABC de bupropion aumentaron sustancialmente (diferencia media aproximadamente del 70% y 3 veces, respectivamente) y fueron más variables cuando se compararon con los

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 13491
APODERADA

valores de los voluntarios sanos; la media de la vida media fue también más prolongada (aproximadamente en un 40%). En cuanto a hidroxibupropion, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue más baja (aproximadamente en un 70%), el ABC medio tendió a ser más alto (aproximadamente un 30%), la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ más tardía (en aproximadamente 20 horas) y las medias de la vida media fueron más prolongadas (aproximadamente 4 veces) que en voluntarios sanos. En cuanto a trehidrobupropion y eritrohidrobupropion, la $C_{m\acute{a}x}$ media tendió a ser más baja (aproximadamente en un 30%), el ABC medio tendió a ser más alto (aproximadamente en un 50%), la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ más tardía (aproximadamente en 20 horas) y la vida media promedio más prolongada (aproximadamente 2 veces) que en voluntarios sanos (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pacientes de edad avanzada:

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

Liberación in vitro de bupropion con alcohol:

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

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/m² (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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Los comprimidos de **WELLBUTRIN XL**[®] pueden tomarse con o sin alimentos.

Uso en Adultos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19161
APODERADA

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 bupropion. Al igual que otros antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de **WELLBUTRIN XL**[®] puede no ser evidente hasta después de transcurridas varias semanas de tratamiento.

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

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

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

Cuando se cambia el tratamiento de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de bupropion, de administración 2 veces al día, a **WELLBUTRIN XL**[®] comprimidos de liberación extendida una vez al día, se debe administrar la misma dosis total diaria, siempre que sea posible.

Uso en niños y adolescentes

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

Interrupción del tratamiento

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

CONTRAINDICACIONES:

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bupropion o a alguno de los excipientes de la formulación.

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes que tomen otros medicamentos que contengan bupropion, ya que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente y para evitar sobredosis.

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes con un trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones.

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes con un tumor del sistema nervioso central (SNC).

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes que, en cualquier momento durante el

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19111
APODERADA

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).

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave.

WELLBUTRIN XL[®] está contraindicado en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

Está contraindicado el uso concomitante de **WELLBUTRIN XL[®]** 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 **WELLBUTRIN XL[®]**. En cuanto a IMAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

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

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

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

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

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

Convulsiones

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

Existe un riesgo aumentado de aparición de convulsiones con el uso de **WELLBUTRIN XL[®]** en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. **WELLBUTRIN XL[®]** debe usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan uno o más factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

- 720024
- Administración concomitante de otros medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones (por ejemplo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante).
 - Uso abusivo de alcohol (ver también **CONTRAINDICACIONES**).
 - Historia de traumatismo craneal.
-
- Diabetes tratada con hipoglucemiantes orales o insulina.
 - Uso de estimulantes o productos anorexígenos.

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

Interacciones (Ver **Interacciones**)

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

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

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

Neuropsiquiatría

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

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

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

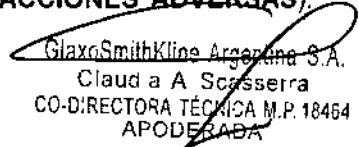
A la terapia farmacológica se debe acompañar una estrecha supervisión de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de hacer cambios de dosis. Se debe alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad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

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

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

Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scarserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA





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

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

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

Hipersensibilidad

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

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular, por lo que debe prestarse especial atención al tratar a estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado en estudios de deshabituación tabáquica en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

Presión arterial

Bupropion ha demostrado no inducir incrementos significativos en la presión arterial en pacientes no deprimidos con hipertensión en estadio I. Sin embargo, en la práctica clínica, se ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) y requiere tratamiento agudo, en pacientes que recibieron bupropion. Esto se ha observado en pacientes que podían tener hipertensión preexistente o no. Se debe determinar la presión arterial al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de **WELLBUTRIN XL[®]**.

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

Grupos de pacientes específicos

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

Insuficiencia hepática – Bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado formándose metabolitos activos los cuales son, a su vez, metabolizados. No se observaron diferencias



estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropion en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de bupropion fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, **WELLBUTRIN XL[®]** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

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 **Propiedades Farmacocinéticas - Uso en Adultos y POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Interferencia con los análisis de orina

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

Formas de administración inadecuadas

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

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

Interacciones

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

El efecto de bupropion sobre otros medicamentos

Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, bupropion y su principal metabolito, hidroxibupropion, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de clorhidrato de bupropion y desipramina a 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 ABC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 se mantuvo durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de bupropion.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

10034



medicamento, debe valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, debe considerarse el beneficio esperado del tratamiento con **WELLBUTRIN XL**® en comparación con los riesgos potenciales.

Los medicamentos que requieren de una activación metabólica por el CYP2D6 para que sean efectivos (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran conjuntamente con inhibidores del CYP2D6 como bupropion (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

El efecto de otros medicamentos sobre bupropion

Bupropion es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropion, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**). La coadministración de medicamentos que pueden afectar al metabolismo de bupropion a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo sustratos de CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropion y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropion. Las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropion a través de la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropion/hidroxibupropion, se desconocen en la actualidad.

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

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

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

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

Otra información sobre interacciones

La administración concomitante de **WELLBUTRIN XL**® a pacientes que reciben o bien levodopa o bien amantadina debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de reacciones adversas (por ejemplo náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos – Ver **REACCIONES ADVERSAS**) en pacientes que reciben bupropion junto con levodopa o con amantadina.

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

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

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

El uso concomitante de **WELLBUTRIN XL**® y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede provocar elevaciones de la presión arterial.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En algunos estudios epidemiológicos de mujeres embarazadas que se han expuesto a bupropion 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). La administración de bupropion durante el embarazo sólo debe considerarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia

Bupropion y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de no dar el pecho o detener el tratamiento con **WELLBUTRIN XL[®]** teniendo en cuenta el beneficio de dar el pecho al recién nacido/bebé y el beneficio de seguir el tratamiento con **WELLBUTRIN XL[®]** para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de bupropion en la fertilidad humana. Un estudio reproductivo en ratas mostró evidencias de alteraciones en la fertilidad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias según la escala siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)
	Frecuentes	Agitación, ansiedad
	Poco frecuentes	Depresión (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), confusión
	Muy raras	Agresión, hostilidad, irritabilidad, inquietud, alucinaciones, trastornos del sueño incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoides
	No conocida	Ideación y comportamiento suicida***, psicosis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Tembor, mareo, alteraciones del sentido del gusto
	Poco frecuentes	Dificultad para concentrarse
	Raras	Convulsiones (ver abajo)**
	Muy raras	Distonía, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia
	Muy raras	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor
	Muy raras	Vasodilatación, hipotensión postural
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, trastorno gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, sudoración
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, exacerbación de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Fasciculaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre, dolor torácico, astenia

*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".

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA





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

***Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante la terapia con bupropion o poco después de la interrupción del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó www.anmat.gov.ar) y al Departamento Médico de GlaxoSmithKline Argentina S.A al 011-4725-8900.

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 bupropion en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011)4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a una temperatura inferior a los 25°C.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.058.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Valeant Pharmaceuticals International Inc., Canadá.

Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH, Alemania.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

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

España SmPC Noviembre 2014

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scorserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19404
APODERADA



WELLBUTRIN XL®
Clorhidrato de Bupropion 150 mg - 300 mg
 Comprimidos de liberación extendida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV)

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el 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 para usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas 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 **WELLBUTRIN XL** y para qué se usa?
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **WELLBUTRIN XL**
3. Cómo tomar **WELLBUTRIN XL**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **WELLBUTRIN XL**
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es WELLBUTRIN XL y para qué se usa?

WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN XL

No tome WELLBUTRIN XL

- Si es alérgico al bupropion o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está tomando otros medicamentos que contengan bupropion
- 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 **WELLBUTRIN XL**
- 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 WELLBUTRIN XL**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **WELLBUTRIN XL**.

Niños y adolescentes

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18461
 APODERADA





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 WELLBUTRIN XL:

- 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 **WELLBUTRIN XL** 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 **WELLBUTRIN XL**, interrumpa su tratamiento con **WELLBUTRIN XL**. No lo tome nunca más y visite a su médico.

- si tiene trastorno bipolar (oscilaciones muy pronunciadas del estado de ánimo), **WELLBUTRIN XL** 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 **WELLBUTRIN XL**, 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 WELLBUTRIN XL con otros medicamentos

Interrumpa su tratamiento con **WELLBUTRIN XL** 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 **WELLBUTRIN XL**").

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 **WELLBUTRIN XL** o sugerir un cambio en los otros medicamentos.

Algunos medicamentos interaccionan con **WELLBUTRIN XL**. 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 WELLBUTRIN XL (vea también la sección 2 "No tome WELLBUTRIN XL")
- 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 corticoesteroides (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 WELLBUTRIN XL. Su médico valorará los riesgos y beneficios de que tome WELLBUTRIN XL.

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 WELLBUTRIN XL (carbamecepina, fenitoina, 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 ayudarlo a dejar de fumar.

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

WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN XL si no se lo aconseja su médico, ya que esto puede aumentar el riesgo de tener efectos adversos, incluso convulsiones.

WELLBUTRIN XL 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.

Uso de WELLBUTRIN XL y alcohol

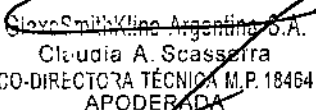
Si usted consume alcohol habitualmente avise a su médico antes de tomar este medicamento.

Efecto en los análisis de orina

WELLBUTRIN XL puede interferir con algunos análisis de orina utilizados para detectar otros fármacos o sustancias.

Si necesita un análisis de orina, comuníquese a su médico o al hospital que está tomando WELLBUTRIN XL.

Embarazo y lactancia


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA



No tome **WELLBUTRIN XL** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada a menos que el médico se lo prescriba. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia avise a su médico antes de tomar este medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si **WELLBUTRIN XL** le produce mareo o aturdimiento.

3. Cómo tomar WELLBUTRIN XL

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico

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 convulsiones.

Si toma más WELLBUTRIN XL del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental, **consulte inmediatamente** a su médico o farmacéutico, o acuda a urgencias o llame a los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011)4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777, 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 WELLBUTRIN XL

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 WELLBUTRIN XL

No interrumpa el tratamiento con **WELLBUTRIN XL** 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 **WELLBUTRIN XL** 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 **WELLBUTRIN XL**, incluyendo:

GloboSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

- Enrojecimiento o erupción cutánea (urticaria), ampollas o ronchas en la piel. Algunas erupciones cutáneas pueden requerir hospitalización, especialmente si van unidas a hinchazón de boca y ojos.
- Aparición anormal de "silbidos" 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 **WELLBUTRIN XL** 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 **WELLBUTRIN XL**, 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.
- 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 (ilusiones); desconfianza grave (paranoia).

Otros efectos adversos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Sasseria
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 13434
 APODERADA

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

- Pensamientos de autolesionarse o suicidarse durante el tratamiento con **WELLBUTRIN XL** o poco después de interrumpir el tratamiento (ver la sección 2, "Qué necesita saber antes de empezar a tomar **WELLBUTRIN XL**"). 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).

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.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

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

5. Conservación de WELLBUTRIN XL

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.

Almacenar a una temperatura inferior a los 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. 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 WELLBUTRIN XL

Cada comprimido de liberación extendida de **WELLBUTRIN XL® 150 mg** contiene:

Clorhidrato de Bupropion 150 mg; Alcohol polivinílico 5,3 mg; Behenato de glicerilo 4,7 mg; Etilcelulosa 100 12,0 mg; Povidona 9,0 mg; Polietilenglicol 1450 3,46 mg; Dispersión de copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L30 D-55) 4,59 mg; Dióxido de silicio 1,72 mg; Citrato de trietilo 0,23 mg; Tinta negra para impresión trazas.

Cada comprimido de liberación extendida de **WELLBUTRIN XL® 300 mg** contiene:

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

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.058.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico

Elaborado por: Valeant Pharmaceuticals International Inc., Canadá.

Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH, Alemania.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19164
APODERADA



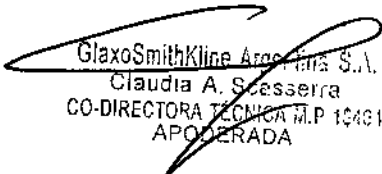
10034



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

España PIL Noviembre 2014

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°.....


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scesserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 10401
APODERADA