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

DISPOSICIÓN Nº 0577

BUENOS AIRES, 25 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021422-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 0577

Que a fojas 140 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada WELLBUTRIN XL / CLORHIDRATO DE BUPROPION, aprobada por Certificado Nº 54.058 y Disposición Nº 5137/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 48, 49 a 70 y 71 a 92.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5137/07 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 48 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

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

DISPOSICIÓN Nº 0577

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.058 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021422-10-0

DISPOSICION Nº 0577

Dr OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0577..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.058 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6172/09.-	Prospectos de fs. 27 a 48, 49 a 70 y 71 a 92, corresponde desglosar de fs. 27 a 48.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.058 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....25 ENE 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-021422-10-0

DISPOSICIÓN Nº **0577**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

0577

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV) Industria Alemana

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antidepresivo (Código ATC: N06AX12).

INDICACIONES:
Adultos:
WELLBUTRIN XL® está indicado para el alivio sintomático del Trastorno Depresivo Mayor según criterios diagnósticos del DSM-IV. No ha sido evaluada en ensayos controlados la efectividad de **WELLBUTRIN XL®** en el uso prolongado (más de 8 semanas). Por lo tanto, el médico que prescribe **WELLBUTRIN XL®** durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente individual.

Pacientes pediátricos (<18 años):
WELLBUTRIN XL® no está indicado para ser usado en pacientes menores de 18 años (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN).

ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA:
WELLBUTRIN XL® (Clorhidrato de Bupropion) es un antidepresivo de la clase de las aminocetonas. No está relacionado químicamente con los inhibidores tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina u otros agentes antidepresivos conocidos. Su estructura se asemeja mucho a la de dietilpropion. Está relacionado con las feniletilaminas.

Mecanismo de Acción:
Se desconoce el mecanismo de la actividad antidepresiva del bupropion pero parece estar mediada por mecanismos no adrenérgicos (y posiblemente dopaminérgicos), en lugar de mecanismos serotoninérgicos. Los estudios preclínicos han demostrado que el bupropion bloquea la recaptación de norepinefrina (NE) y la recaptación de dopamina (DA). Su metabolito principal (hidroxibupropion), que en el hombre está presente en sangre a niveles 10-20 veces más elevados que bupropion, bloquea sólo la recaptación de noradrenalina (NA).
El mecanismo no serotoninérgico de acción del bupropion probablemente contribuye a un perfil distintivo de efectos colaterales que incluye índices bajos de disfunción sexual y somnolencia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Farmacodinamia:
Bupropion y sus principales metabolitos no tuvieron esencialmente *in vitro*, afinidad por los receptores β-adrenérgicos, dopaminérgicos, GABA, benzodiazepina, 5HT1A, glicina y

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

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

adenosina, y solo inhibieron en forma débil los receptores α-adrenérgicos en el cerebro de la rata, α2-adrenérgicos, 5HT2 y muscarínicos colinérgicos. Las altas concentraciones de bupropion y sus metabolitos principales no inhibieron la actividad de MAO-A o MAO-B. Bupropion y sus principales metabolitos no tuvieron afinidad significativa por el sistema de transporte de 5HT.

Farmacocinética:

Absorción:

Bupropion no se ha administrado por vía endovenosa a humanos; por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de **WELLBUTRIN XL®** en humanos no se ha determinado. En estudios en ratas y perros, la biodisponibilidad de bupropion osciló desde 5% hasta 20%. Luego de la administración oral de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada a voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas pico de bupropion se alcanzan dentro de un lapso de 3 horas. En dos estudios de dosis única (150 mg) los valores de concentración plasmática pico ($C_{máx}$) fueron de 91 y 143 ng/ml. En estado estacionario, la $C_{máx}$ promedio luego de una dosis de 150 mg cada 12 horas fue de 136 ng/ml.

En un estudio de dosis única, la comida aumentó la $C_{máx}$ de bupropion en 11% y el grado de absorción definido por el área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (ABC) en un 17%. El tiempo promedio hasta lograr la concentración pico ($t_{máx}$) se prolongó en 1 hora. Este efecto no tuvo importancia clínica.

Distribución:

Las pruebas *in vitro* muestran que bupropion se une en un 84% a las proteínas plasmáticas humanas en concentraciones de hasta 200 mcg/ml. El grado de unión a las proteínas de hidroxibupropion es similar al de bupropion, mientras que el grado de unión a las proteínas del metabolito treohidrobupropion es de aproximadamente la mitad de lo observado con bupropion. El volumen de distribución (V_{ss}/F) estimado a partir de una dosis única de 150 mg administrada a 17 sujetos es de 1.950 l (CV 20%).

Metabolismo:

Bupropion se metaboliza extensivamente en humanos. Existen tres metabolitos activos: hidroxibupropion y los isómeros amino-alcohólicos treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, que se forman a través de la hidroxilación del grupo *ter*-butilo del bupropion y/o reducción del grupo carbonilo. La oxidación de la cadena lateral del bupropion resulta en la formación de un conjugado de glicina del ácido meta-clorobenzoico, que luego es excretado como el principal metabolito urinario. En las pruebas preclínicas usadas para predecir la actividad antidepresiva, se ha observado que el hidroxibupropion es comparable en potencia con el bupropion, mientras que otros metabolitos tienen la mitad a un décimo de la potencia. Esto puede tener importancia clínica porque las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son más altas que las del bupropion.

Los resultados *in vitro* indican que la biotransformación del bupropion en hidroxibupropion está catalizada principalmente por CYP2B6, y en mucho menor grado por las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 y 3A4. No se observan niveles detectables de hidroxibupropion con las isoenzimas CYP1A1 y CYP2D6. Las isoenzimas del citocromo P_{450} no están involucradas en la formación de treohidrobupropion. Luego de una dosis única de 150 mg de bupropion en humanos, las concentraciones plasmáticas pico de hidroxibupropion ocurren aproximadamente 6 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas pico de hidroxibupropion son aproximadamente 10 veces el nivel pico de la droga de origen en el estado estacionario. El ABC de hidroxibupropion en estado estacionario es aproximadamente 17 veces mayor que el de bupropion. Los tiempos hasta lograr las concentraciones pico para los metabolitos eritrohidrobupropion y treohidrobupropion son similares al de hidroxibupropion, y las ABC en estado estacionario son 1,5 y 7 veces la de bupropion, respectivamente.

Dado que el bupropion se metaboliza extensivamente, existe riesgo potencial de interacciones medicamentosas, en particular con aquellos agentes metabolizados por la isoenzima CYP2B6. Aunque el bupropion no se metaboliza a través de CYP2D6, existe riesgo potencial de interacciones medicamentosas cuando el bupropion se administra en forma concomitante con drogas metabolizadas por esta isoenzima (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES**).

En un estudio en voluntarios sanos, ritonavir a una dosis de 100 mg dos veces al día redujo el ABC y la $C_{máx}$ del bupropion en un 22% y 21%, respectivamente. El ABC y la $C_{máx}$ de los metabolitos del bupropion disminuyeron en un 0% a 44%. En un segundo estudio en voluntarios sanos, el ritonavir a una dosis de 600 mg dos veces al día disminuyó el ABC y la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

$C_{máx}$ del bupropion en un 66% y 62% respectivamente. El ABC y la $C_{máx}$ de los metabolitos del bupropion disminuyeron en un 42% a 78%.
En otro estudio en voluntarios sanos, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día disminuyó el ABC y la $C_{máx}$ del bupropion en un 57%. El ABC y la $C_{máx}$ del hidroxibupropion disminuyeron en un 50% y 31%, respectivamente.

Excreción:
En dos estudios de dosis única (150 mg) el clearance aparente promedio (± CV%) (Cl/F) del bupropion fue de 135 (± 20%) y 209 l/h (± 21%). Luego de la administración crónica de 150 mg de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada cada 12 horas durante 14 días (n=34), el Cl/F promedio en el estado estacionario fue de 160 l/h (± 23%). La vida media de eliminación de bupropion (estimada a partir de una serie de estudios) es de aproximadamente 21 horas. Las estimaciones de las vidas medias de los metabolitos determinados a partir de un estudio de dosis múltiples fueron de 20 horas (25%) para hidroxibupropion, 37 horas (35%) para treohidrobupropion, y 33 horas (30%) para eritrohidrobupropion. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario del bupropion y de los metabolitos se alcanzan dentro de los 5 y 8 días, respectivamente. Luego de la administración oral de 200 mg de ^{14}C-bupropion en humanos, 87% y 10% de la dosis radiactiva se recuperaron en la orina y en las heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral de bupropion excretado sin cambios fue solo del 0,5%. Bupropion y sus metabolitos exhiben cinética lineal luego de la administración crónica de 150 a 300 mg/día.

Poblaciones y condiciones especiales:
Se espera que los factores o condiciones que alteran la capacidad metabólica (por ej.: Enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, edad, medicaciones concomitantes, etc.) o la eliminación, influyan sobre el grado y la extensión de acumulación de los metabolitos activos del bupropion. La eliminación de los metabolitos principales de bupropion pueden afectarse por la reducción en la función renal o hepática dado que son compuestos moderadamente polares y es probable que experimenten metabolismo o conjugación adicional en el hígado antes de la excreción urinaria.

Pacientes pediátricos:
No se ha evaluado la farmacocinética de **WELLBUTRIN XL®** en individuos menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:
Los efectos de la edad sobre la farmacocinética del bupropion y sus metabolitos no se han caracterizado en su totalidad, pero una exploración de las concentraciones del bupropion en el estado estacionario a partir de varios estudios de eficacia en la depresión que involucraron pacientes que recibieron dosis en un rango de 300 hasta 750 mg/día, en un esquema de tres veces por día, no revelaron relación entre la edad (18 a 83 años) y la concentración plasmática del bupropion. Un estudio farmacocinético de dosis única, demostró que la disposición del bupropion y sus metabolitos en sujetos de mayor edad fue similar a la de sujetos más jóvenes. Estos datos sugieren que no hay efecto prominente de la edad sobre la concentración del bupropion. Sin embargo, otro estudio farmacocinético de dosis única y de dosis múltiples, ha sugerido que los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de acumulación de bupropion y sus metabolitos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Raza:
La influencia de la raza (asiática, negra y caucásica) sobre la farmacocinética del bupropion (comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de bupropion) se evaluó en base a los datos de dosis normalizada reunidos de cinco estudios en voluntarios sanos. Una comparación de los valores de los parámetros farmacocinéticos no detectó ninguna diferencia importante en la raza con respecto al ABC (p=0,5564) y $C_{máx}$ (p=0,8184).

Insuficiencia renal:
La eliminación del bupropion y sus metabolitos mayores puede estar reducida por insuficiencia de la función renal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En sujetos en la etapa final de la falla renal o con insuficiencia moderada a severa de la función renal, la exposición al bupropion y/o sus metabolitos estuvo aumentada.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

Insuficiencia hepática:
El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del bupropion se caracterizó en dos estudios de dosis única, uno en sujetos con hepatopatía alcohólica y uno en sujetos con cirrosis hepática leve a severa.

El primer estudio involucró 8 sujetos con hepatopatía alcohólica y 8 controles sanos pareados. Mientras que los valores promedio del ABC no fueron significativamente diferentes, los valores de ABC individuales tanto para el bupropion de origen y el metabolito primario hidroxibupropion fueron más variables en los sujetos con hepatopatía alcohólica, y aumentaron aproximadamente 50% por sobre los voluntarios sanos. La vida media promedio del metabolito primario hidroxibupropion fue significativamente más extensa en aproximadamente 40% en los sujetos con hepatopatía alcohólica que en los voluntarios sanos (32 ± 14 horas versus 21 ± 5 horas, respectivamente). Para todos los demás valores farmacocinéticos, tanto para la droga de origen como para los metabolitos, se observaron diferencias mínimas entre los dos grupos.
El segundo estudio involucró 17 sujetos con insuficiencia hepática (n=9 leve/clasificación Child-Pugh Grado A; n=8 severo/clasificación Child-Pugh Grado C) y 8 controles sanos pareados. En el grupo con insuficiencia hepática severa, el valor promedio para el ABC del bupropion aumentó tres veces por sobre los valores de control, y el clearance promedio se redujo en forma proporcional. La vida media plasmática y $C_{máx}$ promedio aumentaron aproximadamente 70% y 40% respectivamente. Para los metabolitos primarios, el ABC promedio aumentó aproximadamente 30%-50%, con un clearance promedio disminuido proporcionalmente. La $C_{máx}$ promedio fue más baja aproximadamente 30% hasta 70%, y la vida media plasmática promedio aumentó tres veces.
En el grupo leve, mientras que los valores promedio no aumentaron significativamente con respecto a los del control, la variabilidad en los valores farmacocinéticos fue mayor en los sujetos con insuficiencia; un sub-grupo de 1 a 3 sujetos (dependiente del parámetro farmacocinético examinado) mostró valores individuales comprendidos en el rango de los sujetos con insuficiencia severa. Para los metabolitos primarios, las diferencias entre grupos en los parámetros farmacocinéticos fueron mínimas.
En pacientes con insuficiencia hepática, el tratamiento debió iniciarse a una dosis reducida (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Efectos del hábito de fumar:
En un estudio de dosis única, no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de bupropion o sus metabolitos principales en fumadores comparado con no fumadores.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
WELLBUTRIN XL® (Clorhidrato de Bupropion) no está indicado para ser usado en niños menores de 18 años de edad (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN).

Dosis recomendada y ajuste de la dosis:
La dosis usual recomendada de **WELLBUTRIN XL®** (Clorhidrato de Bupropion) es de 150 a 300 mg/día administrados una vez por día. Como ocurre con todos los antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de **WELLBUTRIN XL®** puede no ser evidente hasta después de varias semanas de tratamiento. En pacientes que no responden a una dosis de 150 mg/día, puede aumentarse la dosis hasta 300 mg/día. Los aumentos en la dosis deben realizarse a intervalos de por lo menos una semana.

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

Omisión de la dosis:
WELLBUTRIN XL® debe tomarse a la misma hora todos los días y no debe tomarse más de una dosis por día. Si se ha pasado la hora de administración normal, debe saltearse la dosis y reanudarse la administración a la hora de administración normal del día siguiente.

MB

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

Administración:
Debe informarse a los pacientes que traguen el comprimido de **WELLBUTRIN XL®** entero con líquidos, y que NO mastiquen, dividan, trituren o destruyan de otro modo los comprimidos de forma que pudiera afectar la velocidad de liberación del bupropion, ya que esto puede conducir a un aumento en el riesgo de efectos adversos, incluyendo convulsiones.
Cuando se cambia a los pacientes del tratamiento de los comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada a **WELLBUTRIN XL®** (WXL), se debe administrar la misma dosis diaria total cuando sea posible (por ejemplo 150 mg de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada dos veces por día puede cambiarse a 300 mg WXL una vez por día). **WELLBUTRIN XL®** nunca debe tomarse en forma concurrente con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada u otros medicamentos que contengan bupropion.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre:
Los informes post-comercialización indican que algunos recién nacidos expuestos a clorhidrato de bupropion de liberación prolongada, ISRSs (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina), u otros antidepresivos más nuevos en la última etapa del tercer trimestre, han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Cuando se trata una mujer embarazada con **WELLBUTRIN XL®** durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento. El médico puede considerar la reducción gradual de la dosis de **WELLBUTRIN XL®** en el tercer trimestre.

Pacientes geriátricos o debilitados:
No se han conducido estudios terapéuticos o farmacocinéticos para investigar sistemáticamente los requerimientos de dosificación en pacientes de mayor edad o debilitados (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Debido a que dichos pacientes pueden tener un clearance reducido de bupropion y sus metabolitos, y/o un aumento de la sensibilidad a los efectos colaterales de los fármacos activos sobre el SNC, el tratamiento con **WELLBUTRIN XL®** debe iniciarse a la dosis más baja recomendada (150 mg/día).

Insuficiencia hepática:
Insuficiencia hepática leve y moderada: Dada la variable farmacocinética del bupropion en pacientes con insuficiencia hepática, tanto leve como moderada (Child-Pugh Grado A o B), el tratamiento con **WELLBUTRIN XL®** debe iniciarse a la dosis más baja recomendada. La dosis de mantenimiento puede ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerancia. Debe tenerse cuidado ya que no hay experiencia clínica con **WELLBUTRIN XL®** en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Insuficiencia severa: Dados los riesgos asociados tanto con los niveles pico de bupropion y acumulación de la droga, no se recomienda el uso de **WELLBUTRIN XL®** en pacientes con insuficiencia hepática severa. Sin embargo, si el criterio médico lo considera necesario, el fármaco sólo debe usarse con extrema precaución (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La dosis no debe exceder los 150 mg diarios o día por medio en estos pacientes. En base a los hallazgos de los estudios farmacocinéticos, cualquier reducción teórica de la dosis para esta población de pacientes, puede resultar en niveles tóxicos de la droga (Ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal:
WELLBUTRIN XL® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal debido al potencial de acumulación de la droga, y debe considerarse al iniciar el tratamiento una frecuencia y/o dosis reducidas (Ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Todos los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben monitorearse estrechamente por posibles efectos adversos (por ej.: Insomnio, sequedad de la boca, convulsiones) que pudieran indicar altos niveles de la droga o sus metabolitos.

Pacientes pediátricos:
WELLBUTRIN XL® no está indicado para uso en niños menores de 18 años de edad (Ver INDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

Pacientes geriátricos:
La mayor sensibilidad de algunos ancianos al bupropion no puede ser descartada, por lo tanto puede ser requerida la reducción de la frecuencia y/o dosis (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES:
Para reducir el riesgo de convulsiones, **WELLBUTRIN XL®** (Clorhidrato de Bupropion) está contraindicado en pacientes:
- Que reciben otras medicaciones que contienen clorhidrato de bupropion debido a que la incidencia de convulsiones depende de la dosis (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Con un trastorno convulsivo concurrente (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa debido a una mayor incidencia de convulsiones (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**) observada en pacientes tratados por bulimia con la formulación de bupropion de liberación inmediata.
- Que experimentan la discontinuación abrupta de alcohol o benzodiazepinas u otros sedantes.

Para reducir los riesgos producidos por interacciones medicamentosas, está contraindicado el uso concomitante de **WELLBUTRIN XL®** en pacientes que toman en forma concurrente:
- Inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO).
- El antipsicótico tioridazina, dado que el bupropion puede inhibir su metabolismo, provocando de este modo un aumento en los niveles de tioridazina y un aumento potencial del riesgo de sufrir arritmias ventriculares serias y muerte súbita relacionadas con esta droga.

Deberían transcurrir por lo menos 14 días entre la discontinuación de un medicamento y el inicio de otro.

WELLBUTRIN XL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bupropion o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN:
Pacientes pediátricos: Datos de ensayos clínicos controlados con placebo:
- **Análisis recientes de bases de datos de seguridad de ensayos clínicos controlados con placebo de ISRSs y otros antidepresivos más nuevos, sugieren que el uso de estos fármacos en pacientes menores de 18 años de edad puede estar asociado con cambios emocionales y del comportamiento, incluyendo un aumento del riesgo de intencionalidad y comportamiento suicidas mayor que en el grupo placebo.**
- **Los pequeños denominadores en la base de datos de ensayos clínicos, como también la variabilidad de los índices de placebo, excluyen conclusiones confiables en los perfiles relativos de seguridad entre estas drogas.**

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo J. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

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:
Los pacientes deben tener conocimiento que **WELLBUTRIN XL®** contiene el mismo principio activo (Clorhidrato de Bupropion) que los comprimidos de liberación prolongada. **WELLBUTRIN XL®** NO debe administrarse a pacientes que ya reciben un producto que contiene clorhidrato de bupropion (Ver **CONTRAINDICACIONES**).
No debe excederse la dosis recomendada de los comprimidos de liberación prolongada de bupropion, ya que bupropion está asociado con un riesgo de convulsiones relacionado con la dosis. La incidencia general de convulsiones con **WELLBUTRIN XL®** en ensayos clínicos con dosis de hasta 450 mg/día fue de aproximadamente 0,1% (2 de 2.146 sujetos/pacientes). La incidencia de convulsiones en ensayos clínicos con dosis de 450 mg/día fue de aproximadamente 0,39% (2 de 537 sujetos). No se observaron convulsiones en ensayos clínicos en los que los sujetos (n=1.638) recibieron tratamiento con hasta la dosis máxima recomendada de 300 mg/día. Los datos para los comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada revelaron una incidencia de aproximadamente 0,1% (3 de 3.100 pacientes seguidos en forma prospectiva) en pacientes tratados con el rango de dosis recomendado de 100 hasta 300 mg/día. La incidencia de convulsiones aumentó hasta 0,4% (4/1.000), por encima de la dosis recomendada, a 400 mg/día. Los datos para bupropion de liberación inmediata revelaron una incidencia de convulsiones de aproximadamente 0,4% (13 de 3.200 pacientes seguidos en forma prospectiva) en pacientes tratados con dosis de 300 hasta 450 mg/día. Los datos adicionales acumulados para la formulación de liberación inmediata de bupropion sugieren que la incidencia estimada de convulsiones aumenta aproximadamente diez veces entre 450 y 600 mg/día. Dada la amplia variabilidad entre los individuos y su capacidad de metabolizar y eliminar los fármacos, este aumento desproporcionado en la incidencia de convulsiones con el aumento de la dosis implica precaución en la administración.

Factores de riesgo que predisponen a convulsiones:
En los datos post-comercialización, se han observado convulsiones en todas las dosis y formulaciones de clorhidrato de bupropion. El riesgo de sufrir convulsiones como consecuencia del uso de bupropion parece estar asociado con la presencia de factores predisponentes de riesgo. Por lo tanto debe tenerse extrema precaución cuando se tratan pacientes con factores predisponentes que aumenten el riesgo de convulsiones, incluyendo:

- Antecedentes de traumatismo de cráneo o convulsiones previas.
- Tumor del sistema nervioso central (SNC).
- Presencia de insuficiencia hepática severa.
- Uso excesivo de alcohol; adicción a opiáceos, cocaína o estimulantes.
- Uso de medicaciones concomitantes que reducen el umbral de convulsiones, incluyendo pero no limitado a: Antipsicóticos, antidepresivos, litio, amantadina, teofilina, esteroides sistémicos, antibióticos quinolonas y agentes antimaláricos.
- Uso de estimulantes o anorexígenos de venta libre.
- Diabetes tratada con hipoglucemiantes orales o insulina.

El grupo anterior de factores de riesgo, incluyendo medicaciones, no debe considerarse exhaustivo; para cada paciente, debe considerarse minuciosamente todos los factores

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo M. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

potenciales de riesgo predisponentes.

Para reducir el riesgo de convulsiones:
▪ La dosis diaria total de **WELLBUTRIN XL®** no debe exceder los 450 mg (la dosis máxima recomendada).
Si ocurre una convulsión:
Debe advertirse a los pacientes que si experimentan una convulsión mientras toman **WELLBUTRIN XL®**, deben comunicarse con su médico o concurrir inmediatamente a la sala de emergencias de un hospital, y deben interrumpir el tratamiento con **WELLBUTRIN XL®**. El tratamiento no debe reiniciarse si un paciente ha experimentado una convulsión mientras tomaba **WELLBUTRIN XL®** u otro medicamento que contenga bupropion.

Insuficiencia hepática:
Los resultados de dos estudios farmacocinéticos de dosis única indican que el clearance de bupropion se encuentra reducido en todos los sujetos con insuficiencia hepática con Child-Pugh Grado C, y en algunos sujetos con formas más leves de insuficiencia hepática. Dados los riesgos asociados tanto con los niveles pico de bupropion y con la acumulación de la droga, no se recomienda el uso de **WELLBUTRIN XL®** en pacientes con insuficiencia hepática severa. Sin embargo, en caso de que el criterio clínico lo considere necesario, sólo debe usarse con extrema precaución a una dosis reducida, hasta una dosis máxima de 150 mg día por medio.
Todos los pacientes con insuficiencia hepática deben monitorearse extensivamente por posibles efectos adversos (por ej.: Insomnio, sequedad de la boca, convulsiones) que pudieran indicar niveles elevados de la droga o sus metabolitos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN; ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Potencial de hepatotoxicidad:
Se observó en ratas que recibieron grandes dosis de bupropion en forma crónica, una incidencia de nódulos hiperplásicos hepáticos e hipertrofia hepatocelular. En perros que recibieron grandes dosis de bupropion en forma crónica, se observaron varios cambios histológicos en el hígado, y pruebas de laboratorio sugirieron lesión hepatocelular leve.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos:
La posibilidad de un intento de suicidio en pacientes con depresión seria es inherente a la enfermedad y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. Los pacientes con depresión pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideas y comportamientos suicidas (intencionalidad suicida) estén tomando o no medicaciones antidepresivas. Dado que la mejoría puede no ocurrir durante las primeras semanas o más del tratamiento, deben monitorearse los pacientes extensivamente para determinar si hay empeoramiento clínico (incluyendo desarrollo de nuevos síntomas) e intencionalidad suicida, en especial al comienzo del tratamiento, o en el momento de realizar cambios en la dosis, ya sea reducciones o aumentos. La supervisión minuciosa de pacientes de alto riesgo debe acompañar la terapia inicial con el medicamento, y debe considerarse la necesidad de hospitalización (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**: **ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN**).
Además, un meta-análisis de estudios clínicos controlados con placebo de drogas antidepresivas, en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de suicidio y comportamiento suicida asociado con el uso de antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.
No se ha establecido para los ISRSs y otros antidepresivos más nuevos como causal en la inducción de la autoagresión o el daño a otros.
Con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis, las prescripciones para **WELLBUTRIN XL®** (Clorhidrato de Bupropion) deben extenderse para el menor número de comprimidos que resulte consistente con un buen manejo del paciente.

Reacciones alérgicas:
Se observaron en ensayos clínicos con bupropion reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas tales como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requirieron tratamiento médico en un índice de 1-3 por mil. Además, se observaron raramente informes

Glaxosmithkline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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

espontáneos post-comercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y shock anafiláctico asociados con bupropion. En ensayos clínicos controlados y no controlados, los trastornos cutáneos, principalmente erupciones, prurito y urticaria, condujeron a la discontinuación del 1,5% y 1,9%, respectivamente de los sujetos tratados con bupropion. Un paciente debe interrumpir el tratamiento con **WELLBUTRIN XL®** y consultar a un médico si experimenta reacciones alérgicas o anafilactoides/anafilácticas (por ej.: Erupción cutánea, prurito, urticaria, dolor en el pecho, edema y falta de aire) durante el tratamiento.
También se han observado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con erupción y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad tardía. Estos síntomas pueden asemejarse a la enfermedad del suero.

El bupropion debe discontinuarse inmediatamente si se experimentan reacciones de hipersensibilidad. Los síntomas de hipersensibilidad deben tratarse de acuerdo con la práctica médica establecida. Los médicos clínicos deben saber que los síntomas pueden persistir más allá de la discontinuación del tratamiento con bupropion, y debe brindarse el manejo clínico acorde. En la experiencia post-comercialización, se han presentado informes de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que consumían alcohol mientras tomaban bupropion. Dado que se ha establecido la contribución del alcohol a estas reacciones, los pacientes deben evitar el alcohol durante el tratamiento con bupropion (Ver **INTERACCIONES - *Interacción con el alcohol***).

Agitación e insomnio:
En ensayos controlados con placebo los pacientes que recibieron comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada experimentaron un aumento relativo en la incidencia de insomnio y ansiedad en comparación con aquellos que recibieron placebo (Ver **REACCIONES ADVERSAS y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN**). Estos síntomas en ocasiones fueron de suficiente magnitud para requerir la discontinuación del clorhidrato de bupropion de liberación prolongada, o el tratamiento concurrente con fármacos sedantes/hipnóticos. El insomnio puede minimizarse evitando las dosis en el momento de acostarse, y si es necesario, la reducción en la dosis.

Psicosis, confusión y otros fenómenos neuropsiquiátricos:
Se ha informado que los pacientes tratados con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada muestran una variedad de signos y síntomas neuropsiquiátricos incluyendo delirios, alucinaciones, psicosis, problemas de concentración, paranoia y confusión. En algunos casos estos se revirtieron luego de la reducción de la dosis y/o la discontinuación del tratamiento.

Activación de la psicosis y/o manía:
Los antidepresivos pueden precipitar episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar durante la fase depresiva de la enfermedad y pueden activar la psicosis latente en otros pacientes susceptibles. Se espera que **WELLBUTRIN XL®** posea riesgos similares.

Alteraciones en el apetito y el peso:
En ensayos clínicos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada se asoció con pérdida de peso relacionada con la dosis. En ensayos controlados durante ocho semanas, la pérdida de peso promedio para aquellos que completaron el ensayo fue de 0,1 kg para placebo; 0,8 kg para el clorhidrato de bupropion de liberación prolongada 100 mg/día; 1,4 kg a 150 mg/día, y 2,3 kg a 300 mg/día. Si la pérdida de peso es un signo importante de una enfermedad depresiva del paciente, debe considerarse el potencial efecto anorexígeno y/o de reducción de peso del clorhidrato de bupropion.

Efectos cardiovasculares:
En la práctica clínica, se ha informado hipertensión, en algunos casos severa, que requirió tratamiento agudo, en pacientes que recibieron bupropion solo y en combinación con tratamiento de reemplazo de nicotina. Estos eventos se han observado tanto en pacientes con y sin evidencia de hipertensión preexistente.

Los datos de un estudio comparativo de la formulación de liberación prolongada de bupropion, el sistema de nicotina transdérmica (SNT), la combinación de bupropion de liberación prolongada más SNT, y placebo como ayuda para dejar el hábito de fumar sugieren una mayor

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

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

incidencia de hipertensión emergente del tratamiento en pacientes tratados con la combinación de bupropion de liberación prolongada más SNT. En este estudio, el 6,1% de los pacientes tratados con la combinación de bupropion de liberación prolongada y SNT presentó hipertensión emergente del tratamiento en comparación con 2,5%; 1,6% y 3,1% de los pacientes tratados con bupropion de liberación prolongada, SNT y placebo, respectivamente. La mayoría de estos pacientes presentaron evidencia de hipertensión preexistente. Tres pacientes (1,2%) tratados con la combinación de bupropion de liberación prolongada y el SNT y un paciente (0,4%) tratado con el SNT debieron discontinuar la medicación del estudio debido a hipertensión en comparación con ninguno de los pacientes tratados con bupropion de liberación prolongada o placebo. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial en pacientes que reciben la combinación de bupropion y reemplazo de nicotina.

No existe evidencia clínica que establezca la seguridad del bupropion en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe tenerse cuidado si se usa en estos grupos. En un estudio de pacientes deprimidos con insuficiencia cardíaca estable, bupropion se asoció con un aumento en la presión arterial supina, produciendo la discontinuación de dos pacientes por exacerbación de la hipertensión basal.

Insuficiencia hepática:
En base a la variabilidad informada para valores farmacocinéticos individuales de pacientes con insuficiencia hepática leve en un estudio farmacocinético de dosis única, los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, deberían iniciar con la dosis más baja recomendada. El bupropion no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Todos los pacientes con insuficiencia hepática deben monitorearse extensivamente por posibles efectos adversos que pudieran indicar altos niveles de la droga y sus metabolitos (Ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia renal:
El bupropion se metaboliza extensivamente en el hígado ~~en~~ a metabolitos activos, que se metabolizan además extensivamente antes de excretarse a través de los riñones. El tratamiento con **WELLBUTRIN XL®** de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una frecuencia y/o dosis reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos pueden acumularse en dichos pacientes en mayor medida de lo usual (Ver Farmacocinética). El paciente debe ser monitoreado extensivamente para determinar posibles efectos adversos (por ej.: Insomnio, sequedad de la boca, convulsiones) que pudieran indicar altos niveles de la droga o sus metabolitos.

Peligros laborales:
Cualquier medicación psicoactiva podría perjudicar el criterio, el pensamiento y las habilidades motrices. Por lo tanto los pacientes deben tener cuidado con el uso de maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que se encuentren razonablemente seguros de que el tratamiento farmacológico no afecta su rendimiento de manera adversa.

Poblaciones especiales:
Embarazo, Parto y Lactancia:
No hay estudios adecuados y bien controlados de **WELLBUTRIN XL®** en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no debe usarse **WELLBUTRIN® XL** durante el embarazo hasta que se considere que el potencial beneficio supere el riesgo potencial.
Los informes post-comercialización indican que algunos neonatos expuestos a ISRSs u otros antidepresivos más nuevos, tales como el clorhidrato de bupropion de liberación prolongada, en la última etapa del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda. Dichas complicaciones pueden surgir inmediatamente luego del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido dificultades respiratorias, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultades de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. La frecuencia de los síntomas puede variar con cada medicamento. Estas características son consistentes tanto con un efecto tóxico

Glaxo Smith Kline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

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

directo de los ISRSs como con otros antidepresivos más nuevos, o posiblemente, un síndrome de abstinencia a la droga. Cuando se trata una mujer embarazada con **WELLBUTRIN XL®** durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Lactancia:
Al igual que muchas otras drogas, el bupropion y sus metabolitos son secretados en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes producidas por **WELLBUTRIN XL®**, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o de discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Pacientes pediátricos (<18 años de edad):
WELLBUTRIN XL® no está indicado para usar en pacientes menores de 18 años de edad (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO AUTOAGRESIÓN, INDICACIONES - *Pacientes pediátricos (<18 años),* **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).**

Pacientes geriátricos:
De los aproximadamente 6.000 pacientes que participaron en ensayos clínicos con comprimidos de liberación prolongada de bupropion (estudios de depresión e interrupción del hábito de fumar), 275 tenían 65 años o más y 47 tenían 75 años o más. Además, varios cientos de pacientes a partir de 65 años, participaron en ensayos clínicos que usaban la formulación de liberación inmediata de bupropion (estudios de depresión). No se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia entre estos sujetos, y sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica no ha identificado diferencias en respuestas entre los pacientes de mayor y menor edad, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad al bupropion. Por lo tanto puede ser requerida la reducción de la frecuencia y/o dosis (Ver Farmacocinética).

Un estudio farmacocinético de dosis única demostró que la disposición de bupropion y sus metabolitos en pacientes ancianos fue similar a la de sujetos más jóvenes; sin embargo, otro estudio farmacocinético de dosis única y de dosis múltiples, ha sugerido que los pacientes mayores presentan un riesgo incrementado de acumulación de bupropion y sus metabolitos (Ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA** - Farmacocinética).

El bupropion se metaboliza extensivamente en el hígado a metabolitos activos, de los cuales algunos se eliminan a través de los riñones, mientras que otros se metabolizan en forma adicional antes de excretarse en la orina. El riesgo de reacción tóxica de esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal disminuida. Dado que los pacientes de mayor edad son más propensos a sufrir una reducción de la función renal, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorear la función renal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** - Insuficiencia hepática o renal).

REACCIONES ADVERSAS:
Reacción adversa al fármaco, aspectos generales:
La información incluida en esta sección se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos con **WELLBUTRIN XL®** (Clorhidrato de Bupropion), formulación de liberación extendida administrada una vez al día en el tratamiento de la depresión. La información sobre eventos adversos adicionales asociada con la formulación de liberación prolongada de bupropion como también la formulación de liberación inmediata de bupropion, se incluye en una subsección separada (Ver **Eventos observados durante el desarrollo y experiencia post-comercialización de bupropion con otras formulaciones o indicaciones**).

Incidencia de eventos adversos comúnmente observados en ensayos clínicos controlados:
Los eventos adversos más comunes encontrados en los ensayos clínicos con **WELLBUTRIN XL®** (incidencia de ≥5% y mayor incidencia en los pacientes tratados con **WELLBUTRIN XL®** que los tratados con placebo) fueron: Sequedad de la boca, náuseas, constipación, insomnio, mareos, ansiedad, reducción del apetito.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

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

Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:
En estudios de depresión controlados con placebo (411 pacientes tratados con **WELLBUTRIN XL®** y 412 tratados con placebo), los eventos adversos fueron causa de discontinuación en el 6% de los pacientes tratados con **WELLBUTRIN XL®** y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. Todos los eventos adversos que condujeron a la discontinuación de **WELLBUTRIN XL®** ocurrieron con una incidencia de menos del 1%.

Estudio prospectivo para evaluar los eventos adversos relacionados con el fármaco sobre la función sexual:
Usando protocolos idénticos, los estudios AK130926 y AK130927 indican disfunción orgásmica como medida del resultado principal, además del puntaje HAMD-17. Los estudios compararon los efectos de **WELLBUTRIN XL®**, placebo y un ISRS representativo como control positivo en una muestra de sujetos deprimidos con función orgásmica basal normal. La disfunción orgásmica, definida por la presencia de demora en lograr el orgasmo, falta de orgasmo, o ambos, se basó en una entrevista del investigador en las semanas señaladas 0, 2, 4, 6 y 8 en el estudio.

En cada uno de los dos estudios, AK130926 y AK130927, el porcentaje de sujetos con disfunción orgásmica en los grupos tratados con **WELLBUTRIN XL®** (16% y 13%) no fueron significativamente diferentes de los grupos tratados con placebo (8% y 11%). Estadísticamente, estos índices observados tanto en los grupos tratados con placebo como en los grupos tratados con **WELLBUTRIN XL®** fueron significativamente más bajos, en comparación con los grupos control positivo con ISRSs (29% y 32%).

Reacciones adversas del fármaco en ensayos clínicos:
Dado que los ensayos clínicos se conducen en condiciones muy específicas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, pueden no reflejar los índices observados en la práctica y no deben compararse con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento. La información de eventos adversos con el fármaco es útil para identificar eventos adversos relacionados con el medicamento y para índices aproximados.

La **Tabla 1** enumera eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron con una incidencia del 1% o más en ensayos controlados con placebo, y fueron más frecuentes en el grupo tratado con **WELLBUTRIN XL®** que en el grupo tratado con placebo. Los eventos adversos observados se clasificaron usando MedDRA (Los eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con la función sexual se evaluaron usando medidas de los resultados específicos en dos estudios controlados con placebo - Ver **Estudio prospectivo para evaluar los eventos adversos relacionados con el fármaco sobre la función sexual**).

Tabla 1: Eventos adversos, estudios controlados con placebo:
Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en ≥1% de los pacientes que tomaban WELLBUTRIN XL® (con una incidencia mayor que con placebo).

Sistema Orgánico	Evento Adverso	Resultados Agrupados	
		Placebo	WELLBUTRIN XL®
		n=412	N=411
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	10 (2%)	13 (3%)
Trastornos auditivos y del laberinto	Tinitus	3 (<1%)	11 (3%)
Trastornos visuales	Visión borrosa	4 (<1%)	8 (2%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea	42 (10%)	63 (15%)
	Sequedad de la boca	38 (9%)	79 (19%)
	Constipación	27 (7%)	41 (10%)
	Dolor abdominal superior	7 (2%)	17 (4%)
	Vómitos	8 (2%)	10 (2%)
	Dolor abdominal	5 (1%)	6 (1%)
Trastornos generales	Nerviosismo	6 (1%)	9 (2%)
	Fiebre	4 (<1%)	5 (1%)
	Dolor en el pecho	2 (<1%)	5 (1%)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

Sistema Orgánico	Evento Adverso	Resultados Agrupados	
		Placebo	WELLBUTRIN XL®
		n=412	N=411
	Malestar en el pecho	0	5 (1%)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	11 (3%)	16 (4%)
	Gripe	6 (1%)	8 (2%)
Investigaciones	Pérdida de peso	1 (<1%)	8 (2%)
	Aumento de la frecuencia cardíaca	0	6 (1%)
Metabolismo y nutrición	Reducción del apetito	14 (3%)	19 (5%)
Trastornos músculo-esqueléticos	Mialgia	7 (2%)	10 (2%)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	15 (4%)	32 (8%)
	Temblores	4 (<1%)	17 (4%)
	Disgeusia	2 (<1%)	12 (3%)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	17 (4%)	40 (10%)
	Irritabilidad	16 (4%)	17 (4%)
	Ansiedad	8 (2%)	21 (5%)
	Inquietud	8 (2%)	11 (3%)
	Insomnio inicial	4 (<1%)	5 (1%)
	Insomnio medio	3 (<1%)	5 (1%)
	Ataque de pánico	1 (<1%)	5 (1%)
Trastornos respiratorios	Tos	6 (1%)	10 (2%)
Piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	5 (1%)	9 (2%)
	Erupción	5 (1%)	11 (3%)
	Prurito	5 (1%)	6 (1%)
Trastornos vasculares	Sofocones	2 (<1%)	5 (1%)
	Hipertensión	3 (<1%)	5 (1%)

Reacciones adversas del fármaco menos comunes en ensayos clínicos con WELLBUTRIN XL® (<1%):

Las siguientes reacciones adversas emergentes del tratamiento con la droga se informaron con una incidencia de <1% en los ensayos clínicos agrupados con **WELLBUTRIN XL®**. Se desconoce el grado hasta el cual estos eventos pueden estar asociados con **WELLBUTRIN XL®**.

Trastornos en la sangre y sistema linfático: Linfadenopatía.

Trastornos cardiovasculares: Palpitaciones.

Trastornos auditivos y del laberinto: Dolor de oídos, mareos durante el movimiento, vértigo.

Trastornos de la visión: Prurito de los ojos, conjuntivitis, dolor en los ojos.

Trastornos gastrointestinales: Heces blandas, malestar estomacal, reflujo gastroesofágico, aumento de la motilidad intestinal, malestar gastrointestinal, dolor abdominal inferior, eructos, gastritis, halitosis, irritación gástrica, hiperacidez, hipoestesia oral, labios secos, pancreatitis.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: Dolor, edema periférico, astenia, sensación anormal, sensación de calor, enfermedad similar a la gripe, sed, aumento de la energía, hambre, malestar, rigidez.

Trastornos del sistema inmune: Alergia estacional, hipersensibilidad al medicamento, alergia al látex.

Infecciones e infestaciones: Bronquitis, infección por hongos, infección del oído, gastroenteritis, vaginitis bacteriana, cistitis, herpes zoster, faringitis, micosis vaginal, infección de heridas, conjuntivitis infecciosa, caries dental, infección por virus del herpes, orzuelos, infección localizada, infección viral del tracto respiratorio superior.

Lesión, intoxicación y complicaciones con el procedimiento: Contusión, esguince de articulaciones, distensión muscular, laceración de la piel, excoriación, dolor post-procedimiento, lesión en los miembros, quemaduras de sol, sobredosis accidental, mordeduras de artrópodos, fracturas de huesos faciales, lesión en la boca, lesión del tejido blando, fracturas de muñecas.

Investigaciones: Aumento de la presión arterial, aumento del peso.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

Metabolismo y trastornos de nutrición: Anorexia, antojos de alimentos, aumento del apetito.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Rigidez muscular, dolor de cuello, contractura muscular, dolor en la mandíbula, calambre muscular, rigidez músculo-esquelética, espasmos musculares, sensación de pesadez.
Neoplasias (benignas, malignas, incluyendo quistes y pólipos): Carcinoma de células basales.
Trastornos del sistema nervioso: Amnesia, reducción del nivel de conciencia, perturbaciones en la atención, dislexia, cefalea sinusal, hipersomnia, hipoestesia, letargo, trastornos de la memoria, migraña, contracciones musculares involuntarias, mioclono, parestesia, parestesia oral, parosmia, sedación, cefalea por tensión.
Trastornos psiquiátricos: Agresión, agitación, labilidad emocional, furia, bruxismo, estado de confusión, llanto, despersonalización, depresión, síntomas depresivos, perturbación del deseo sexual, despertar temprano, euforia, sensación de desesperación, sensación de falta de valoración, alucinación, alucinación auditiva, estado de ánimo alterado, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, orgasmo anormal, paranoia, trastornos del sueño, tensión, pensamientos anormales, tricotilomanía.
Trastornos renales y urinarios: Urgencia de micción, dolor uretral.
Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Dismenorrea, metrorragia, menstruación irregular, amenorrea, erupción genital, síndrome premenstrual.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Asma, disnea, epistaxis, aumento de secreciones de las vías aéreas superiores, tos productiva, congestión del tracto respiratorio, rinorrea, trastorno sinusal, estornudos, irritación de la garganta, trastorno de las cuerdas vocales, bostezos.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Acné, alopecia, sudor frío, quistes dérmicos, piel seca, aumento de la tendencia a los moretones, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad, erupción eritematosa, irritación cutánea, urticaria.
Trastornos vasculares: Sofocones.

Eventos observados durante el desarrollo y experiencia post-comercialización de bupropion con otras formulaciones o indicaciones:
Además de los eventos observados anteriormente para **WELLBUTRIN XL®**, los siguientes eventos adversos se han informado en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización con la formulación de liberación prolongada de bupropion en pacientes deprimidos y en fumadores no deprimidos, como también en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización con la formulación de liberación inmediata de bupropion.

Eventos adversos asociados con discontinuación del tratamiento con otras formulaciones:
En estudios de depresión controlados con placebo con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada (987 pacientes tratados y 385 tratados con placebo) los eventos adversos causaron la discontinuación en el 7% de los pacientes tratados con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos más comunes que condujeron a la discontinuación del clorhidrato de bupropion de liberación prolongada incluyeron perturbaciones del sistema nervioso (2,2%), principalmente agitación, ansiedad e insomnio; trastornos cutáneos (1,9%), principalmente erupciones, pruritos y urticaria; malestares corporales generales (1,0%), principalmente cefaleas, y perturbaciones del sistema digestivo (1,0%), principalmente náuseas. Dos pacientes en los grupos de tratamiento con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada discontinuaron a causa de alucinaciones (auditivas o visuales). Los índices de discontinuación prematura producida por un evento adverso en estos estudios se relacionaron con la dosis.

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia del 1% o más entre pacientes tratados con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada en ensayos controlados con placebo: La **Tabla 2** enumera eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron con una incidencia del 1% o más y fueron más frecuentes que en el grupo de placebo, en pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados con placebo. Los eventos adversos informados se clasificaron usando un Diccionario basado en COSTART.

Tabla 2: Eventos adversos (%):
Experiencias adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el 1% de los pacientes en cualquier grupo con bupropion de liberación prolongada para Estudios 208,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADA

205 y 212.

Sistema corporal	Experiencia adversa	% EA BUPROPION de liberación prolongada 100-150 (n=382)	%EA BUPROPION de liberación prolongada 200-300 (n=491)	%EA PBO (n=385)
Cuerpo (General)	Astenia	1,8	1,6	1,6
	Síndrome gripal	6,2	2,4	3,1
	Cefalea	27,5	26,9	23,4
	Infección	4,7	7,5	6,5
	Lesión accidental	1,8	1,8	1,8
	Dolor	1,3	2,4	2,1
	Dolor abdominal	3,9	3,5	1,6
	Dolor de espalda	1,8	4,5	3,1
	Dolor de pecho	1	2,9	0,8
	Dolor de cuello	1,3	2	1,3
Cardiovascular	Sofocones	1,3	1	0,8
	Migraña	0,8	1,4	1
	Palpitaciones	2,9	2	1,6
	Taquicardia	1,6	0,6	0,5
Digestivo	Anorexia	3,1	4,5	1,6
	Constipación	6,5	10,8	6,8
	Diarrea	3,9	5,9	5,7
	Boca seca	13,1	16,5	7
	Dispepsia	4,2	4,7	4,4
	Flatulencia	1,8	3,1	2,1
	Náuseas	10,7	12,6	7,5
	Vómitos	1,8	3,9	1,6
Músculo-esquelético	Artralgia	2,6	0,8	0,5
	Calambres en las piernas	1	0,2	0,5
	Mialgia	1,6	3,3	2,9
	Tics	0,8	1	0,3
Sistema nervioso	Agitación	1,6	3,5	1,8
	Ansiedad	4,5	4,3	3,1
	Estimulación del SNC	0	1,2	0,5
	Mareos	7,1	8,6	5,5
	Hipertonía	1	1,2	0,5
	Insomnio	7,9	11,4	6,5
	Irritabilidad	2,4	3,9	1,6
	Reducción de la libido	1	0,6	0,5
	Nerviosismo	4,5	4,1	2,6
	Somnolencia	2,6	2,0	2,1
	Temblores	3,1	6,1	0,8
Respiratorio	Faringitis	1,3	2,9	1,8
	Rinitis	9,9	6,7	9,6
	Sinusitis	1,6	2,4	2,1
Piel	Prurito	2,4	2,2	1,6

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

	Erupción	2,1	4,1	1,3
	Sudor	2,4	5,1	1,6
	Urticaria	0,8	1,4	0
Sentidos especiales	Ambliopía	2,9	2,4	1,8
	Disgeusia	1	1,4	0,3
	Tinitus	3,9	5,1	1,8
Urogenital	Infección del tracto urinario	1	1,8	0,3
	Urgencia urinaria	1,3	2,4	1,6

En un estudio abierto, no controlado (tratamiento agudo y continuación) de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada, el 11% de los pacientes (361 de 3.100) discontinuaron el tratamiento a causa de un evento adverso. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación prematura en el 1% o más de los pacientes fueron: Cefalea (1,1%), náuseas (1,0%) e insomnio (1,0%). Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación prematura en el 0,5% a 1% de los pacientes fueron: Ansiedad (0,8%), erupción (0,8%), agitación (0,7%), irritabilidad (0,5%) y mareos (0,5%). En aquellos pacientes (n=1.577) que ingresaron a la fase de continuación luego de 8 semanas de tratamiento, 6 (0,4%) discontinuaron debido a alopecia. Debido a que este estudio era no controlado, no es posible evaluar la relación causal de estos eventos con el tratamiento de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada.
Los eventos adversos cuyas frecuencias se detallan a continuación ocurrieron en ensayos clínicos con la formulación de liberación prolongada de bupropion. Las frecuencias representan la proporción de los pacientes que experimentaron un evento adverso emergente del tratamiento en por lo menos una ocasión en estudios controlados con placebo de depresión (n=987) o de interrupción del hábito de fumar (n=1.013), o pacientes que experimentaron un evento adverso que requirió la discontinuación del tratamiento en un estudio de vigilancia abierto con los comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada (n=3.100). Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento están incluidos excepto aquellos enumerados en la **Tabla 2**, aquellos eventos enumerados en otras secciones relacionadas con la seguridad, aquellos eventos adversos incluidos en los términos de COSTART que son o bien generales o excesivamente específicos para ser informativos, aquellos eventos que no estén razonablemente asociados con el uso del medicamento, y aquellos eventos que no fueron serios y ocurrieron en menos de dos pacientes.

Los eventos de mayor importancia clínica se describen en las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.**

Los eventos se clasifican en forma adicional por sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia decreciente de acuerdo con las siguientes definiciones de frecuencia: Eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en por lo menos 1/100 pacientes. Los eventos adversos poco frecuentes son aquellos que ocurren en 1/100 hasta 1/1.000 pacientes, mientras que los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1.000 pacientes.

Los eventos adversos para los cuales no se proporcionan frecuencias ocurrieron en ensayos clínicos o experiencia post-comercialización con bupropion. Solo se incluyen aquellos eventos no enumerados anteriormente para bupropion de liberación prolongada. Se desconoce el grado hasta el cual estos eventos pueden estar asociados con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada.

Cuerpo (general): Fueron poco frecuentes escalofríos, edema facial, dolor músculo-esquelético en el pecho y fotosensibilidad. Malestar fue reportado raramente.
Cardiovascular: Fueron poco frecuentes hipotensión postural, infarto y vasodilatación. Fue raro el síncope. Además se observaron bloqueo auriculoventricular completo, extrasístoles, hipotensión, hipertensión (en algunos casos severa, Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** - Efectos Cardiovasculares), infarto de miocardio, flebitis y embolia pulmonar.

Glaxosmithkline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

Digestivos: Fueron poco frecuentes función hepática anormal, bruxismo, reflujo gástrico, gingivitis, glositis, aumento de la salivación, ictericia, úlceras bucales, estomatitis y sed. Fue raro edema de lengua. Además se observaron colitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia de encías, hepatitis, perforación intestinal, daño hepático, pancreatitis y úlcera de estómago.
Endócrino: Además se observaron hiperglucemia, hipoglucemia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Hemático y linfático: Fue poco frecuente la equimosis. Además se observaron anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia y trombocitopenia.
Metabólico y nutricional: Fueron poco frecuentes edema y edema periférico. Además se observó glucosuria.
Músculo-esquelético: Además se observaron artritis, rigidez muscular/fiebre/rabdomiólisis y debilidad muscular.
Sistema nervioso: Fueron poco frecuentes coordinación anormal, despersonalización, disforia, labilidad emocional, hostilidad, hiperquinesia, hiperestesia, ideación suicida y vértigo. Fueron raros los casos de amnesia, ataxia, desrealización, e hipomanía. Además se observaron electroencefalograma anormal (EEG), aquinesia, afasia, coma, delirio, disartria, disquinesia, distonía, euforia, síndrome extrapiramidal, alucinaciones, hipoquinesia, aumento de la libido, reacción maníaca, neuralgia, neuropatía, reacción paranoide y disquinesia tardía no enmascarada.
Respiratorio: Fue raro broncoespasmo/disnea. Además se observó neumonía y epistaxis.
Piel/hipersensibilidad: Fue rara la erupción maculopapular. Además se observaron alopecia, hirsutismo, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. También se informaron casos de artralgia, mialgia y fiebre en asociación con erupción y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad tardía. Estos síntomas pueden asemejarse a la enfermedad del suero.
Sentidos especiales: Fueron poco frecuentes anormalidad de la acomodación y sequedad ocular. Además se observaron sordera, diplopía y midriasis.
Urogenital: Fueron poco frecuentes impotencia, poliuria y trastorno de próstata. Además se observaron eyaculación anormal, cistitis, dispareunia, disuria, ginecomastia, menopausia, erección dolorosa, salpingitis, incontinencia urinaria, retención urinaria y vaginitis.

Los informes post-comercialización sugieren que la reintroducción de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada en pacientes que experimentaron una convulsión está asociada con un riesgo de recurrencia de convulsiones en algunos casos. De este modo, los pacientes no deben reiniciar el tratamiento con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada si han sufrido una convulsión en tratamiento con cualquier formulación de bupropion de liberación prolongada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Abuso y dependencia del fármaco:
Es probable que **WELLBUTRIN XL®** tenga bajo potencial de abuso. Se han presentado algunos informes de casos de dependencia del fármaco y síntomas de abstinencia asociados con la formulación de liberación inmediata de bupropion. En estudios en humanos de propensión al abuso, los individuos experimentados con drogas de abuso, informaron que bupropion producía una sensación de euforia y deseo. En estos, una dosis única de 400 mg (1,33 veces la dosis diaria recomendada) de la formulación de liberación inmediata de bupropion produjo efectos leves similares a los de las anfetaminas en comparación con el placebo en la Sub-Escala de Morfina-Benzedrina de los Inventarios del Centro de Investigación de Adicciones (del inglés: Morphine-Benzedrine Subscale of the Addiction Research Center Inventories (ARCI)), lo cual indica la capacidad de inducción a la euforia y un puntaje intermedio entre placebo y anfetamina en la Escala de Aficiones del ARCI. No pudieron evaluarse dosis más altas debido al riesgo de convulsiones.

INTERACCIONES:
Aspectos generales:
Los estudios *in vitro* indican que bupropion se metaboliza principalmente a hidroxibupropion por la isoenzima CYP2B6 (Ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA** - Farmacocinética). Por lo tanto, existe el potencial de interacción farmacológica entre **WELLBUTRIN XL®** y fármacos que afectan la isoenzima CYP2B6 (por ej.: Orfenadrina y ciclofosfamida). El metabolito treohidrobupropion no parece ser producido por las isoenzimas del citocromo P_{450}. Se han

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADA

recolectado pocos datos sistemáticos del metabolismo de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada luego de la administración concomitante con otros fármacos o alternativamente, el efecto de la administración concomitante de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada en el metabolismo de otros fármacos.

Luego de la administración crónica de bupropion, 100 mg tres veces por día a 8 voluntarios masculinos sanos durante 14 días, no se observó evidencia de inducción de su propio metabolismo.

Dado que bupropion se metaboliza extensivamente, la coadministración de otros fármacos puede afectar su actividad clínica. En particular, ciertos fármacos pueden inducir el metabolismo de bupropion (por ej.: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ritonavir, efavirenz).

En una serie de estudios en voluntarios sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg dos veces al día redujo la exposición al bupropion y a sus metabolitos mayores en forma dosis dependiente en aproximadamente 20 a 80%. De igual modo, efavirenz 600 mg una vez al día durante dos semanas redujo la exposición al bupropion en aproximadamente 55%. Se cree que este efecto de ritonavir / lopinavir y efavirenz se debe a la inducción del metabolismo de bupropion. Los pacientes que reciben cualquiera de estos fármacos junto con bupropion pueden necesitar dosis mayores de bupropion, pero no debería excederse la máxima dosis recomendada.

Drogas metabolizadas por CYP2D6:
Muchos fármacos, incluyendo la mayoría de los antidepresivos (ISRSs, muchos tricíclicos), beta-bloqueantes, antiarrítmicos y antipsicóticos se metabolizan por la isoenzima CYP2D6. Aunque el bupropion no se metaboliza a través de esta enzima, bupropion e hidroxibupropion son inhibidores de la isoenzima CYP2D6 *in vitro*. En un estudio de 15 sujetos masculinos (edades 19 a 35 años), que metabolizaban extensivamente la isoenzima CYP2D6, las dosis diarias de bupropion administrado como 150 mg dos veces por día, seguido de una dosis única de 50 mg de desipramina, aumentó la $C_{máx}$, el ABC y el $t_{1/2}$ de desipramina en un promedio de aproximadamente dos, cinco y dos veces, respectivamente. El efecto se encontró durante por lo menos 7 días posteriores a la última dosis de bupropion. El uso concomitante de bupropion con otras drogas metabolizadas por CYP2D6 no se ha estudiado formalmente.

Coadministración contraindicada de Tioridazina:
La administración del antipsicótico tioridazina solo produce prolongación del intervalo QTc, que está asociado con arritmias ventriculares serias tales como torsades de pointes y muerte súbita. Ya que este efecto se relaciona con la dosis, se anticipa que el riesgo aumenta con la inhibición del metabolismo de tioridazina. Un estudio *in vivo* sugiere que los fármacos que inhiben CYP2D6 elevarán los niveles plasmáticos de tioridazina. Por lo tanto el uso concomitante de tioridazina con **WELLBUTRIN XL®** está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Coadministración de otras drogas metabolizadas por la isoenzima CYP2D6:
La coadministración de bupropion con otros fármacos que están metabolizados por la isoenzima CYP2D6 incluyendo ciertos antidepresivos (por ej.: Nortriptilina, imipramina, desipramina, paroxetina, fluoxetina, sertralina), antipsicóticos (por ej.: Haloperidol, risperidona), beta-bloqueantes (por ej.: Metoprolol), y antiarrítmicos del Tipo 1C (por ej.: Propafenona, flecainida), debe realizarse con precaución y debe iniciarse con la dosis más baja de la medicación concomitante. Si bupropion se agrega al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por CYP2D6, debe considerarse la necesidad de reducir la dosis de la medicación inicial, en particular para aquellas medicaciones concomitantes con un índice terapéutico estrecho.
Las drogas que requieren una activación metabólica por CYP2D6 para ser efectivas (por ejemplo tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran concomitantemente con inhibidores de CYP2D6 como bupropion.
Aunque citalopram (un ISRS) no es primariamente metabolizado por CYP2D6, en un estudio, bupropion aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente.

Inhibidores de MAO:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Los estudios en animales demuestran que la toxicidad aguda del bupropion está potenciada por el inhibidor de la MAO, fenelcina (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Cimetidina:
Los efectos de la administración concomitante de cimetidina sobre la farmacocinética de bupropion y sus metabolitos activos se examinaron en un estudio cruzado en 24 voluntarios masculinos jóvenes, sanos, luego de la administración oral de dos comprimidos de 150 mg de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada con y sin 800 mg de cimetidina. Una dosis única de cimetidina no tuvo efecto sobre las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de una dosis única para bupropion, o hidroxibupropion, aunque causó un aumento estadísticamente significativo en el ABC (16%) y $C_{máx}$ (32%) combinados de treohidro y eritrobupropion.

Levodopa y Amantadina:
Los datos clínicos limitados sugieren una incidencia mayor de experiencias adversas neuropsiquiátricas, tales como confusión, agitación y delirio, en pacientes que reciben bupropion, en forma concurrente con levodopa o amantadina. Además se informaron casos de temblores, ataxia y mareos. La administración de **WELLBUTRIN XL®** a pacientes que reciben levodopa o amantadina en forma concurrente debe realizarse con precaución, usando dosis iniciales pequeñas y aumentos graduales de la dosis.

Uso de* WELLBUTRIN XL® *con drogas que predisponen a los pacientes a convulsiones:
La administración concurrente de **WELLBUTRIN XL®** con agentes que reducen el umbral de convulsiones (por ej.: Antipsicóticos, otros antidepresivos, teofilina, litio, esteroides sistémicos, etc.) debe realizarse solo con extrema precaución (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Debe iniciarse con una dosis baja y realizarse aumentos graduales de la dosis.

Otras drogas con actividad sobre el SNC:
El riesgo de usar **WELLBUTRIN XL®** en combinación con otras drogas activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, debe aconsejarse precaución si se requiere la administración concomitante de **WELLBUTRIN XL®** y dichas drogas.

Interacción con la nicotina transdérmica:
Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** - Efectos cardiovasculares.

Interacción con el alcohol:
En la experiencia post-comercialización, se han presentado informes de eventos neuropsiquiátricos adversos, o reducida tolerancia al alcohol, en pacientes que bebían alcohol durante el tratamiento con bupropion. Raramente, se han recibido informes de evolución fatal con esta combinación, sin embargo no se ha establecido una relación causal. Debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con bupropion (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** - *Factores de riesgo que predisponen a convulsiones*).

TOXICOLOGÍA:
Se llevaron a cabo tres estudios de toxicología aguda (LD_{50}) en ratones y ratas a dosis que oscilan desde 175 a 700 mg/kg. La LD_{50} osciló desde 263 mg/kg en ratas Long-Evans machos a 636 mg/kg en ratones CD-1 hembras. Los signos clínicos incluyeron convulsiones, ataxia, pérdida en el reflejo de mantenerse derecho, respiración forzada, postración, salivación y ptosis.

Se han realizado cinco estudios de toxicidad reiterada en ratas. En un estudio de toxicidad oral de 14 días en ratas, se observó un aumento reversible relacionado con la dosis en los pesos absolutos y relativos del hígado (aproximadamente 5-30%) en machos y hembras en todos los grupos tratados al finalizar la dosificación. Las dosis usadas en este estudio fueron 0, 100, 200 y 300 mg/kg/día. Estos aumentos en los pesos de los hígados se relacionaron con la producción de enzimas microsomales. No se encontraron otros cambios relacionados con el tratamiento. En un estudio de 90 días, se observó irritabilidad e incontinencia urinaria relacionadas con la dosis. Se observó un aumento en el peso del hígado relacionado con la dosis. La dosificación usada fue de hasta 450 mg/kg/día.
En un estudio de 55 semanas en ratas, se observó un aumento relacionado con la dosis en la frecuencia del manchado amarillo de la piel alrededor de la región anogenital. Otros hallazgos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

fueron material marrón seco alrededor de la nariz o boca y humedad alrededor de la boca, especialmente inmediatamente después de la dosificación. No se observaron efectos relacionados con el compuesto en el peso corporal, el consumo de alimentos, la hematología, la bioquímica o el análisis de la orina. No se observaron hallazgos patológicos macroscópicos relacionados con el compuesto. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en los pesos promedio del hígado y riñón del grupo en todos los grupos tratados y un leve aumento positivo en el pigmento de hierro en los bazos de los machos a 100 mg/kg/día.
En estudios de dosis repetidas en perros de hasta cincuenta semanas, se observaron en forma ocasional aumento de la salivación, vómito y nariz y/o boca seca. También se vio en general temblor corporal y debilidad a 150 mg/kg/día. La frecuencia relacionada con la dosis de ocurrencia de reducción de hemoglobina fue leve a moderada.

Carcinogénesis y mutagénesis:
Se realizaron estudios de carcinogenicidad de por vida en ratas y ratones con dosis de hasta 300 y 150 mg/kg/día de bupropion, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente diez y dos veces la dosis máxima recomendada para los humanos (DMRH), respectivamente, en una base de mg/m^2. En el estudio realizado en ratas hubo un aumento en las lesiones proliferativas nodulares del hígado con dosis de 100 hasta 300 mg/kg/día; no se evaluaron dosis más bajas. La pregunta de si dichas lesiones pueden o no ser precursores de neoplasias del hígado, actualmente no se ha resuelto. No se observaron lesiones hepáticas similares en el estudio en ratón, y no se observó ningún aumento en tumores malignos del hígado y otros órganos en ninguno de los estudios.
El bupropion produjo una respuesta límite positiva (2 a 3 veces el índice de mutación de control) en dos de cinco cepas en la prueba de mutagenicidad bacteriana de Ames y un aumento en las aberraciones cromosómicas en uno de tres estudios de citogenicidad de la médula ósea *in vivo* en ratas. Se desconoce la relevancia de estos resultados en la estimación del riesgo de la exposición humana a dosis terapéuticas.

Reproducción y teratología:
Un estudio de reproducción y fertilidad de dos generaciones en ratas Long Evans que recibieron 100, 200, 300 mg/kg de bupropion todos los días por sonda no reveló efectos relacionados con el compuesto o el tratamiento en el apareamiento o el rendimiento de la fertilidad. No se observaron efectos relacionados con el compuesto en la capacidad reproductiva, la fertilidad, las anormalidades anatómicas macroscópicas, muertes fetales o supervivencia de las crías y crecimiento durante la lactancia. En las hembras de la generación F1 no se observaron efectos relacionados con el compuesto en la lactancia, el peso corporal en el momento del sacrificio, rendimiento de la reproducción y hallazgos post-mortem. De manera similar, no se observaron hallazgos relacionados con el compuesto en la condición clínica, rendimiento reproductivo o necropsia de los machos F1. En la generación F2, no se observaron efectos relacionados con el compuesto en la relación macho-hembra de las crías, supervivencia o peso corporal. No se observó efecto relacionado con el compuesto en la necropsia.
Se han realizado estudios de teratogenicidad con dosis de hasta 450 mg/kg en rata, y con dosis de hasta 150 mg/kg en conejos (aproximadamente 7 a 11 y 7 veces la DMRH, respectivamente, en una base de mg/m^2), y no han revelado evidencia de daño al feto debido al bupropion.

SOBREDOSIS:
Experiencia con sobredosis en humanos:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M. FOLIO 47 MESA DE ENTRADA

Además de aquellos eventos informados en la sección **REACCIONES ADVERSAS**, la sobredosis ha producido síntomas entre los que se incluye somnolencia, pérdida de conciencia y cambios en el ECG tales como perturbaciones de conducción (incluyendo prolongación de QRS) o arritmias. No ocurrió sobredosis durante los ensayos clínicos con **WELLBUTRIN® XL**. Ocurrieron tres sobredosis con clorhidrato de bupropion de liberación prolongada durante los ensayos clínicos. Un paciente ingirió 3.000 mg de comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada y vomitó rápidamente después de la sobredosis; el paciente experimentó visión borrosa y mareo. Un segundo paciente ingirió un "puñado" de comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada y experimentó confusión, letargo, náuseas, nerviosismo y convulsión. Un tercer paciente ingirió 3.600 mg de comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación prolongada y una botella de vino; el paciente experimentó náuseas, alucinaciones visuales y aturdimiento. Ninguno de los pacientes experimentó secuelas adicionales.
La información incluida en el resto de esta sección se basa en experiencia clínica con sobredosis de la formulación de liberación inmediata de bupropion. Ocurrieron trece sobredosis durante los ensayos clínicos. Doce pacientes ingirieron 850 a 4.200 mg y se recuperaron sin secuelas significativas. Otro paciente que ingirió 9.000 mg de clorhidrato de bupropion de liberación inmediata y 300 mg de tranilcipromina experimentó una convulsión importante y se recuperó sin mayores secuelas.
Desde la introducción, se han informado sobredosis de hasta 17.500 mg con la formulación de liberación inmediata de bupropion. Se han informado convulsiones en aproximadamente un tercio de todos los casos. Otras reacciones serias informadas con sobredosis de clorhidrato de bupropion de liberación inmediata solo incluyeron alucinaciones, pérdida de conciencia y taquicardia sinusal. Se ha informado fiebre, rigidez muscular, rabdomiólisis, hipotensión, estupor, coma, e insuficiencia respiratoria cuando clorhidrato de bupropion de liberación inmediata formaba parte de sobredosis con múltiples fármacos.
Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, las muertes asociadas con sobredosis de clorhidrato de bupropion de liberación inmediata sólo se han informado raramente en pacientes que ingirieron dosis masivas de comprimidos de clorhidrato de bupropion de liberación inmediata. En estos pacientes se informaron casos de múltiples convulsiones no controladas, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco previo a la muerte.
Manejo de la sobredosis:
En el caso de sobredosis, se aconseja la hospitalización. Asegurar la respiración, oxigenación y ventilación apropiadas. Monitorear el ritmo cardiaco (ECG) y signos vitales. El monitoreo con EEG también se recomienda durante las primeras 48 horas posteriores a la ingestión. Además, se recomiendan medidas de soporte y sintomáticas generales. No se recomienda inducción al vómito.
Debe administrarse carbón activado. No hay experiencia con el uso de diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión, o transfusión de intercambio en el manejo de sobredosis con bupropion. No se conocen antídotos específicos para bupropion.
Debido al riesgo de convulsiones relacionadas con la dosis con **WELLBUTRIN XL®**, debe considerarse la hospitalización luego de una sospecha de sobredosis. En base a estudios realizados en animales, se recomienda que las convulsiones se traten con administración de benzodiazepina por vía endovenosa y otras medidas de soporte, según corresponda.

En el manejo de la sobredosis, debe considerarse la posibilidad de compromiso de múltiples fármacos. El médico debe considerar comunicarse con un centro de toxicología para obtener información adicional sobre el tratamiento de cualquier sobredosis.
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 25ºC.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADA

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

Elaborado por: Biovail Corporation, Canadá.
Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Alemania.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

GDS19-IP05 450mg
Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado