



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

DISPOSICIÓN N° 4174

BUENOS AIRES, 01 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021892-10-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VANNIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

S
-
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

DISPOSICIÓN N° 4174

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

↙
✍



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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BUPROPION VANNIER y nombre/s genérico/s BUPROPION CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO VANNIER S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

DISPOSICIÓN N° 4174

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-021892-10-4

DISPOSICIÓN N°: 4174


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





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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN

ANMAT N°: **4174**

Nombre comercial: BUPROPION VANNIER

Nombre/s genérico/s: BUPROPION CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BENITO QUINQUELA MARTIN 2228, CABA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE ACCION PROLONGADA.

Nombre Comercial: BUPROPION VANNIER.

Clasificación ATC: NO6AX12.

Indicación/es autorizada/s: -TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). -TRATAMIENTO DEL TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL: PREVENCIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES ESTACIONALES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL. LA EFICACIA DE BUPROPIÓN DE ACCIÓN PROLONGADA HA SIDO ESTABLECIDA EN 3 ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES ADULTOS CON ANTECEDENTES DE TRASTORNOS DEPRESIVO MAYOR CON PATRONES



4174

ESTACIONALES OTOÑO-INVIERNO (DSM IV). EL TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL SE CARACTERIZA POR EPISODIOS DEPRESIVOS MAYORES RECURRENTES, MÁS FRECUENTES DURANTE LOS MESES DEL OTOÑO Y/O INVIERNO. LOS EPISODIOS DEBERÍAN TENER UNA DURACIÓN DE HASTA 6 MESES, CON INICIO TÍPICO EN OTOÑO Y REMITIENDO EN LA PRIMAVERA. AUNQUE ALGUNOS PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL PUEDEN PRESENTAR EPISODIOS DEPRESIVOS EN OTRAS ÉPOCAS DEL AÑO. EL DIAGNÓSTICO DE ESTÁ PATOLOGÍA REQUIERE UN NÚMERO SUSTANCIAL DE EPISODIOS ESTACIONALES SOBRE EL TOTAL DE EPISODIOS PRESENTADOS.- TERAPIA ADJUNTA PARA EL CESE DEL HABITO DE FUMAR, CONJUNTAMENTE CON UN PROGRAMA TERAPÉUTICO INTEGRAL Y BAJO CONTROL DEL ESPECIALISTA.

Concentración/es: 150 mg de BUPROPION CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
BUPROPIÓN CLORHIDRATO 150 mg.

δ
,
Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 82 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 10 mg, METHOCEL K - 15 M 64 mg, LACA ALUMINICA DE INDIGO CARMIN 0.2 mg, CISTEINA CLORHIDRATO 10 mg, LACA ALUMINICA ROJO ALLURA 0.2 mg, OPADRY II HP 85 9.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS DE ACCIÓN PROLONGADA.

Handwritten signature



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS
DE ACCIÓN PROLONGADA.

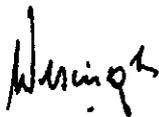
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°: 4 1 7 4

M
f


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



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

4174
Orsingher

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

4174

**PROYECTO DE ROTULO Y ETIQUETA**

BUPROPION VANNIER
BUPROPION CLORHIDRATO 150 MG
COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada (Psicotrópico Lista IV)

Fórmula

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Bupropion Clorhidrato	150,0 mg
Cisteina Clorhidrato	10,0 mg
PVP K30	10,0 mg
Methocel K15M	64,0 mg
Lactosa Monohidrato	82,0 mg
Estearato de Magnesio	4,0 mg
Opadry II HP 85	9,4 mg
LA indigo carmin	0,2 mg
LA rojo allura	0,2 mg

Posología

Ver prospecto adjunto.

Presentación

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación controlada. (*)

Condiciones de conservación y almacenamiento: Mantener en lugar seco a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30°C.

Lote N°:

Vencimiento:.....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**Dirección Técnica:** Nancy Ruiz - Farmacéutica.**Elaborado por:** Laboratorio Vannier S. A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.**Planta Industrial y Administración:** Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: el mismo texto corresponde para envase conteniendo 60 comprimidos de liberación controlada



Nancy Ruiz
 Nancy Ruiz
 Directora Técnica
 M.P. 8853
 VANNIER S.A.
 Laboratorio de Especialidades Medicinales

4174

**PROYECTO DE PROSPECTO****BUPROPION VANNIER****BUPROPIÓN CLORHIDRATO 150 mg****COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada (Psicotrópico Lista IV)

FORMULA

Cada comprimido de Liberación controlada contiene:

Bupropión Clorhidrato	150,0mg	
Cisteína Clorhidrato	10,0 mg	—
PVP K30	10,0 mg	—
Methocel K15M	64,0 mg	—
Lactosa Monohidrato	82,0 mg	—
Estearato de Magnesio	4,0 mg	—
Opadry II HP 85	9,4 mg	—
LA indigo carmin	0,2 mg	—
LA rojo allura	0,2 mg	—

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo.

Código ATC: N06A X12.

INDICACIONES:

- Tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV)
- Trastorno afectivo estacional: prevención de los trastornos depresivos mayores estacionales en pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo estacional. La eficacia del Bupropión de acción controlada ha sido establecida en 3 estudios clínicos controlados en pacientes adultos con antecedentes de trastorno depresivo mayor con patrones estacionales otoño-invierno (DSM-IV).
El trastorno afectivo estacional se caracteriza por episodios depresivos mayores recurrentes, más frecuentes durante los meses del otoño y/o invierno. Los episodios deberían tener una duración de hasta 6 meses, con inicio típico en otoño y remitiendo en la primavera. Aunque algunos pacientes con trastorno afectivo estacional pueden presentar episodios depresivos en otras partes del año. El diagnóstico de esta patología requiere de un número sustancial de episodios estacionales sobre el total de episodios presentados.
- Terapia adjunta para el cese del hábito de fumar, conjuntamente con un programa terapéutico integral y bajo control del especialista.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de Acción: el Bupropión es un inhibidor relativamente débil de la recaptación neuronal de la norepinefrina y la dopamina, y no inhibe la monoamino



Nanby Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



oxidasa o la recaptación de serotonina. Mientras que su mecanismo de acción, como con otros antidepresivos, aun se desconoce, se presume que su acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

FARMACOCINÉTICA:

El Bupropión es una mezcla racémica. No se ha estudiado la actividad farmacológica y la farmacocinética de los enantiómeros individuales.

Después de la administración oral de Bupropión comprimidos de liberación controlada a voluntarios sanos, las concentraciones pico en plasma de bupropion se alcanzan dentro de las 3 horas. La ingestión de alimentos aumentó la Cmax y el AUC del bupropion al 11 % y 17 % respectivamente, indicando que no existen efectos clínicos significativos en la administración con alimentos.

Los ensayos *in vitro* muestran que el Bupropión se une un 84 % a las proteínas plasmáticas en humanos en concentraciones de hasta 200 mcg/ml. El alcance de la unión proteica del metabolito hidroxibupropion es similar al del bupropion, mientras que el alcance de la unión proteica del metabolito treohidrobupropion es de alrededor de la mitad de aquel observado con el bupropion.

Después de la administración oral de 200 mg de ¹⁴C-bupropion en humanos, el 87 % y 10 % de la dosis radioactiva se recuperó en orina y heces, respectivamente. El porcentaje de la dosis oral de bupropion excretada en forma inalterada fue sólo del 0,5 %, un hallazgo acorde con el amplio metabolismo del bupropion.

La vida media de eliminación promedio (+ DS) de bupropion después de una dosificación crónica es de 21 (+ 9) horas, y se alcanzan concentraciones plasmáticas en estado estable de bupropion dentro de los 8 días.

El bupropion se metaboliza ampliamente en humanos. Tres metabolitos han resultado activos: hidroxibupropion, que se forma vía hidroxilación del grupo *tert*butilo del bupropion, y los isómeros amino-alcohol treohidrobupropion y eritrohidrobupropion, que se forman vía la reducción del grupo carbonilo.

Hallazgos *in vitro* sugieren que el citocromo P4501B6 (CYP2B6) es la isoenzima principal involucrada en la formación del hidroxibupropion, mientras que las isoenzimas citocromo P450 no están involucradas en la formación del treohidrobupropion. La oxidación de la cadena lateral de bupropion resulta en la formación de un conjugado de glicina del ácido meta-clorobenzoico, que luego se excreta como el metabolito urinario principal. Aún no se ha caracterizado completamente la potencia y toxicidad de los metabolitos relacionados con el bupropion. Sin embargo, podrán ser clínicamente importantes debido a que las concentraciones en plasma son más altas que aquellas del bupropion.

Debido a que el bupropion se metaboliza ampliamente, existe el riesgo de interacciones entre drogas, en especial con aquellos agentes que se metabolizan a través de la isoenzima citocromo P4501D6 (CYP2D6). A pesar de que el bupropion no se metaboliza a través del citocromo P4501D6 (CYP2D6); existe el riesgo de Interacción entre drogas cuando se co-administra bupropion con drogas metabolizadas por esta isoenzima (véase interacciones).

Después de una dosis única en humanos, las concentraciones plasmáticas pico de hidroxibupropion se presentan aproximadamente 6 horas después de la administración de Bupropion comprimidos de liberación controlada. Las concentraciones plasmáticas pico del hidroxibupropion son aproximadamente 10 veces el nivel pico de la droga original en estado estable. La vida media de eliminación del hidroxibupropion es de aproximadamente 20 (+ 5) horas, y su AUC en estado estable es alrededor de 17 veces más que el bupropion. Los tiempos para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de los metabolitos eritrohidrobupropion y treohidrobupropion son similares a aquellos del metabolito hidroxibupropion. Sin embargo, las vidas medias de eliminación son más prolongadas, 33 (+ 10) y 37 (+ 13) horas, respectivamente, y las AUCx en estado



4174



estable son 1,5 y 7 veces más que el bupropion, respectivamente. En un estudio comparativo entre la dosificación crónica con Bupropion comprimidos de liberación controlada 150 mg dos veces al día y la fórmula de liberación inmediata de bupropion de 100 mg tres veces al día, las concentraciones plasmáticas pico de bupropion en estado estable para Bupropion comprimidos de liberación controlada fueron de aproximadamente 85 % en comparación con aquella lograda con la fórmula de liberación inmediata. Se observó equivalencia para las AUCs de bupropion, como también se observó equivalencia tanto para concentraciones plasmáticas pico y AUCs para los tres metabolitos detectables del bupropion. Por lo tanto, en estado estable, Bupropion comprimidos de liberación controlada, administrado dos veces al día, y la fórmula de liberación inmediata de bupropion, administrada tres veces al día, son esencialmente bioequivalentes tanto para el bupropion como para los tres metabolitos cuantitativamente importantes.

El bupropion y sus metabolitos presentan una cinética lineal después de una administración crónica de 300 a 450 mg/día.

Subgrupos de población: Se puede esperar que factores o condiciones que alteran la capacidad metabólica (ej. enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), edad, medicaciones concomitantes, etc.) o la eliminación influyan sobre el grado y alcance de la acumulación de los metabolitos activos del bupropion.

La eliminación de los metabolitos principales del bupropion podrán verse afectados por la reducción en la función renal o hepática, ya que son componentes polares moderados y posiblemente sean sometidos a otro metabolismo o conjugación en el hígado antes de su excreción por orina.

Hepático: Se comparó la disposición del bupropion después de una dosis oral única de 200 mg en ocho voluntarios sanos y en ocho voluntarios igualados en peso y edad con enfermedad hepática alcohólica. La vida media del hidroxibupropion se vio prolongada en forma significativa en los individuos con enfermedad hepática alcohólica 32 horas (+ 41 %) versus 21 horas (+ 23 %).

Renal: No se ha estudiado el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del Bupropion. La eliminación de los metabolitos principales del bupropion puede verse afectada por la función renal reducida.

Disfunción ventricular izquierda: Durante un estudio con dosis crónica de bupropion en 14 pacientes depresivos con disfunción ventricular izquierda (antecedentes de ICC o agrandamiento cardíaco en rayos X) no se reveló ningún efecto aparente en la farmacocinética del bupropion y sus metabolitos, en comparación con voluntarios normales sanos.

Edad: No se han caracterizado completamente los efectos de la edad en la farmacocinética del bupropion y sus metabolitos, pero una exploración de concentraciones de bupropion en estado estable en diversos estudios de eficacia de depresión que incluían pacientes dosados en un rango de 300 a 700 mg/día, en un plan de tres veces al día, no revelaron relación alguna entre la edad (entre 18 y 83 años) y las concentraciones plasmáticas del bupropion.

Un estudio farmacocinético con dosis únicas demostró que la disposición del bupropion y sus metabolitos en sujetos ancianos era similar a la de sujetos más jóvenes. Estos datos sugieren que la edad no ejerce un efecto notable en la concentración de bupropion, sin embargo, otro estudio farmacocinético, con dosis únicas y múltiples, ha sugerido que los ancianos poseen un riesgo aumentado de acumulación de bupropion y sus metabolitos (véase precauciones)

Sexo: Un estudio con dosis única en 12 voluntarios sanos y 12 voluntarias sanas reveló que no existen diferencias relacionadas con el género en los parámetros farmacocinéticos del bupropion.

Fumadores: Se estudiaron los efectos del fumar cigarrillos sobre la farmacocinética del bupropion en 34 voluntarios hombres y mujeres sanos; 17 eran



Nancy Ruiz
Directora Técnica
C.P. 9859
YANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

4174



fumadores crónicos y 17 eran no fumadores. Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg de bupropion, no se presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la Cmax, vida media, tmax, AUC o en la eliminación del bupropion o sus metabolitos activos entre los fumadores y los no fumadores.

POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones generales: es particularmente importante administrar esta medicación de modo de minimizar el riesgo de convulsiones (Ver ADVERTENCIAS).

Un incremento gradual de la dosis es además importante si se presenta agitación, inquietud motora e insomnio, comúnmente observado durante los primeros días de tratamiento con el fin de minimizarlo. Si es necesario, estos efectos pueden ser manejados por una reducción temporaria de la dosis o con la administración por tiempo breve de un hipnosedante de acción intermedia a prolongada. Usualmente, no se requiere la administración del hipnosedante más allá de una semana. El insomnio puede ser también disminuído evitando la administración de la dosis antes de acostarse.

Los comprimidos deben ser ingeridos enteros.

Las siguientes indicaciones y sus respectivas posologías corresponden a la población adulto y mayor de 18 años:

Trastorno depresivo mayor:

Tratamiento inicial: dosis usual en adultos: 300 mg/ día, administrados en una única toma por la mañana. La dosificación debe iniciarse con 150 mg/ día en una toma durante la mañana y si es bien tolerada, se puede incrementar la misma a la dosis usual de 300 mg/ día en una única toma, no antes del 4 día desde el inicio de tratamiento. Debe dejarse un intervalo de 24 horas entre las dosis sucesivas.

Incremento de la dosis sobre los 300 mg/día: como con otros antidepressivos el efecto completo puede no ser evidente sino hasta las 4 semanas de tratamiento o más. Un aumento de la dosis a la dosis máxima de 450 mg/día, administrado en una única toma, debe ser considerados sólo en aquellos pacientes tratados con la dosis usual de 300 mg/día y que no presenten mejoría clínica después de varias semanas.

Tratamiento de mantenimiento: los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la dosis apropiada de mantenimiento.

Duración del tratamiento: de acuerdo a lo observado en los estudios clínicos realizados con Bupropión de acción inmediata, la eficacia ha sido establecido durante un período de 44 semanas. Si bien no se han realizado estudios específicos con Bupropión de acción sostenida, es esperable los mismos resultados, dado que la biodisponibilidad del Bupropión de acción sostenida en una dosis de 300 mg diarios es similar a la administración de 3 tomas diarias de 100 mg de Bupropión de acción inmediata y a dos tomas diarias de 150 mg de Bupropión de acción sostenida.

Trastorno afectivo estacional: el tratamiento debería generalmente ser iniciado en otoño, previo al inicio de los síntomas depresivos. El tratamiento deberá ser continuado durante el invierno y hasta los primeros días de la primavera.

La dosis debe ser individualizada de acuerdo al historial del paciente.

En los casos de episodios infrecuentes o no asociados con una incapacidad significativa no deberían ser tratados como medida profiláctica.

La dosis inicial debería ser 150 mg/día en una toma única en la mañana. Si esta dosis, es bien tolerada, puede incrementarse la misma a 300 mg/día luego de 1 semana. La dosis usual en adultos es de 300 mg/día en una toma única en la mañana.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.º 0599

WANNER S.R.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



En aquellos pacientes tratados durante el invierno con 300 mg/día, la dosis debe ser disminuida a 150 mg/día durante las 2 semanas previas a la suspensión del tratamiento.

No se han estudiado dosis superiores a 300 mg/día en esta indicación.

Duración del tratamiento: de acuerdo a lo observado en los estudios clínicos realizados la duración del tratamiento ha resultado ser de 4 a 6 meses en la mayoría de los pacientes.

Ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática: la dosis no debe superar los 150 mg/día en los pacientes con cirrosis hepática severa.

En los casos de cirrosis leve a moderada (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES), debería considerarse una reducción en la frecuencia y/o dosis.

Como coadyudante para el abandono del hábito tabáquico: Se recomienda que el tratamiento comience mientras el paciente todavía fuma, y se elija un "día de interrupción" dentro de la segunda semana de tratamiento con Bupropión. La dosis inicial es de 150 mg/día durante tres días, aumentando a 150 mg dos veces al día.

Las tomas se deben ingerir con un intervalo de al menos 8 horas entre dos dosis sucesivas. La dosis máxima en cada toma no debe ser mayor de 150 mg y la dosis total diaria no debería exceder los 300 mg. El tratamiento debería continuar durante por lo menos 7 semanas. Si el paciente no realiza un avance significativo hacia el abandono del hábito de fumar en torno a la séptima semana de tratamiento, es poco probable que deje de fumar durante este intento, y deberá interrumpirse el tratamiento. Se debe determinar en cada paciente si se debe continuar el tratamiento durante períodos mayores a 12 semanas.

CONTRAINDICACIONES:

El Bupropión está contraindicado en:

- Pacientes con trastornos convulsivos.
- administración concomitante con otros medicamentos conteniendo Bupropión, dado que puede incrementarse la incidencia de desarrollar convulsiones.
- pacientes con diagnóstico previo o actual de bulimia o anorexia nerviosa debido a que se ha observado una mayor incidencia de convulsiones cuando pacientes bulímicos fueron tratados con Bupropión de liberación inmediata.
- en pacientes que estén siendo sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes (incluyendo benzodiacepinas).
- la administración concomitante con IMAOs. Debe establecerse un plazo de la menos 14 días entre la administración de ambos medicamentos.
- caso de hipersensibilidad a la droga o alguno de los componentes del producto.
- No deber ser usado en pacientes menores de 18 años.

ADVERTENCIAS:

Tendencia suicida y Antidepresivos:

Se observó que los antidepresivos aumentan el riesgo en comparación, con los pacientes que han recibido placebo, de la ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios de corto plazo en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Quien considere el uso de Bupropión u otro antidepresivo en niños, adolescentes o adultos jóvenes debe evaluar el riesgo y la necesidad clínica. Estudios de corto plazo no han mostrado un incremento en el riesgo suicida con antidepresivos en comparación con el grupo placebo en adultos mayores a 24 años; hubo una reducción en el riesgo con antidepresivos en comparación con el grupo placebo



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 0850
VANMIEP S de RL

Laboratorio de Especialidades Medicinales



en adultos de 65 años o mayores. La depresión y ciertos trastornos psiquiátricos están asociados con incrementos del riesgo suicida.

Los pacientes de cualquier edad, que inicien un tratamiento con antidepresivos deben ser monitoreados en forma adecuada y de cerca para detectar empeoramiento de su condición, ideación suicida o cambios inusuales en su comportamiento.

El Bupropión no está indicado en pediatría. Ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.**

Eventos adversos serios neuropsiquiátricos, incluyendo pero no limitante a la depresión, tendencia suicida, intento de suicidio y suicidio han sido reportados en pacientes en tratamiento para dejar de fumar. Algunos casos pudieron estar complicados por los síntomas de abstinencia a la nicotina. El ánimo depresivo puede ser un síntoma de abstinencia de la nicotina. La depresión, raramente incluyendo tendencia suicida, ha sido informada en pacientes bajo tratamiento para dejar de fumar sin medicación.

De todas formas, algunos de estos síntomas han ocurrido en pacientes tratados con Bupropión que continuaron fumando.

Todos los pacientes bajo tratamiento para dejar de fumar, deberían ser monitoreados de cerca para detectar síntomas neuropsiquiátricos que incluyen cambios en el comportamiento, hostilidad, agitación, ánimo depresivo, eventos relacionados con suicidio, incluido tendencia suicida, comportamiento suicida e intento de suicidio. Estos síntomas, como también un empeoramiento de la enfermedad psiquiátrica preexistente o suicidio, han sido reportado en pacientes bajo tratamiento para dejar de fumar, en la experiencia post-marketing. La mayoría de los síntomas reportados se presentaron durante el tratamiento con Bupropión, aunque algunos se informaron luego de la finalización del tratamiento. Estos eventos han ocurrido en pacientes con o sin enfermedad psiquiátrica preexistente.

No se han incluido pacientes con trastornos psiquiátricos serios como esquizofrenia, trastorno bipolar trastorno depresivo mayor en los estudios pre-marketing realizados.

Debe evaluarse el riesgo / beneficio del uso de Bupropión en el tratamiento para dejar de fumar. El Bupropión ha demostrado la capacidad de aumentar las probabilidades de abstinencia del tabaquismo de al menos 6 meses en comparación con el grupo placebo.

Generales: 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 éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9359
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales



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 los síntomas descritos 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.

Monitoreo de los pacientes con trastorno bipolar: un episodio de depresión mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente, se cree (aunque no se ha establecido en estudios clínicos) que el tratamiento de esos episodios con solo antidepresivos puede incrementar la probabilidad de precipitación de episodios mixtos/maníacos en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Debe evaluarse exhaustivamente al paciente, incluyendo su historial clínico y familiar antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo.

No se ha aprobado para el uso de Bupropión para el tratamiento de la depresión bipolar.

Convulsiones: se ha asociado al Bupropión con un riesgo, dosis dependiente, de convulsiones. El riesgo de convulsiones es también asociado a factores del paciente, situaciones clínicas y medicación concomitante. En caso de presentarse durante el tratamiento con Bupropión, el mismo debe ser suspendido y no volver a reiniciarse.

- **DOSIS:** de los datos obtenidos se observó un incremento desproporcionado de la incidencia de convulsiones con los aumentos de dosis de Bupropión, por lo que se recomienda indicar cuidadosamente la dosificación.
- **FACTORES DEL PACIENTE:** factores como traumatismo de cráneo o convulsiones previas, tumor en sistema nervioso central, cirrosis hepática severa y medicaciones concomitantes pueden disminuir el umbral de convulsiones.
- **SITUACIONES CLÍNICAS:** circunstancias asociadas con el incremento del riesgo de desarrollar convulsiones incluyen: uso excesivo del alcohol o sedantes (incluyendo benzodiazepinas), adicción a opiáceos, cocaína o estimulantes, uso desmedido de estimulantes y anorexígenos y diabetes tratada con hipoglucemiantes orales o insulina.
- **MEDICACIÓN CONCOMITANTE:** algunos medicamentos (por ej. antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos) se conocen por disminuir el umbral de las convulsiones.

Un análisis retrospectivo de la experiencia clínica ganada durante el desarrollo de Bupropión sugiere que el riesgo de desarrollar convulsiones puede disminuirse si:

- la dosis diaria total de Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación controlada no excede los 450 mg.
- el incremento de la dosis es gradual.

Insuficiencia hepática: debe usarse con extrema precaución en pacientes con cirrosis hepática severa. En estos pacientes se requiere una reducción de la frecuencia y/o dosis ya que los niveles del pico plasmático como el AUC están

4174



sustancialmente incrementados y es probable que la extensión de la acumulación de la droga sea mayor a lo usual. La dosis diaria no debería exceder los 150 mg en esta población.

Potencial de hepatotoxicidad: en ratas que recibieron altas dosis de Bupropión en forma crónica se ha observado un incremento e la incidencia de nódulos hepáticos hiperplásicos e hipertrofia hepatocelular. En perros que recibieron altas dosis de Bupropión en forma crónica, se han observado diversos cambios histológicos en hígado y se han notado en daño hepatocelular leve en tests de laboratorios.

PRECAUCIONES:

Generales: Agitación e Insomnio. Los pacientes en ensayos controlados a placebo con Bupropion (Liberación Controlada) experimentaron agitación, ansiedad e insomnio, como surge de la Tabla I.

TABLA I - Incidencia de Agitación, Ansiedad e Insomnio en Ensayos controlados a placebo

Hechos Adversos	BUPROPION LIBERACION CONTROLADA 300 mg/día (n=376)	Placebo (n = 385)
Agitación	3 %	2 %
Ansiedad	5 %	3 %
Insomnio	11 %	6 %

En estudios clínicos, estos síntomas fueron a veces de magnitud tal que requerían tratamiento con drogas sedantes/hipnóticas.

Los síntomas fueron suficientemente severos como para requerir la discontinuación del tratamiento en el 1 % de los pacientes tratados con 300 mg de Bupropion (Liberación Controlada) y 0,8 % de los pacientes tratados con placebo.

Psicosis, confusión y otros fenómenos neuropsiquiátricos: Se ha informado que los pacientes deprimidos tratados con una fórmula de liberación inmediata de bupropion o con bupropion liberación controlada presentan una variedad de signos y síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo delirios, alucinaciones, psicosis, trastornos de la concentración, paranoia y confusión. En algunos casos, estos síntomas se redujeron con la reducción de la dosis y/o retiro del tratamiento.

Activación de la psicosis y/o manía: Los antidepresivos pueden precipitar episodios maníacos en pacientes con trastornos bipolares durante la fase de depresión de su enfermedad o pueden activar la psicosis latente en otros pacientes susceptibles. Por lo que es posible que Bupropion (Liberación Controlada) produzca trastornos similares.

Alteración del apetito y del peso: En estudios controlados con placebo, los pacientes experimentan un aumento o pérdida de peso, como surge de la tabla II.

TABLA II - Incidencia del aumento de peso y de la pérdida de peso en ensayos controlados a placebo

Hechos Adversos	BUPROPION LIBERACION CONTROLADA 300 mg/día (n=339)	Placebo (n = 347)
Aumento > 2 kg	3 %	4 %
Pérdida > 2 kg	14 %	6 %

Dado que la pérdida de peso es un signo que puede presentarse en la enfermedad


Nancy Ruiz
 Directora Técnica
 N.º P. 8889
 UANDES S. A.
 Laboratorio de Especialidades Medicinales

4174



depresiva, debe considerarse el potencial anorexígeno de Bupropion (Liberación Controlada).

Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.

Reacciones alérgicas. Reacciones anafilactoideas/anafilácticas caracterizadas por síntomas tales como prurito, urticaria, angioedema y disnea que requieren tratamiento médico han sido informadas en ensayos clínicos con bupropion.

Además, hubo escasos informes espontáneos en estudios de post venta de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y shock anafiláctico asociado con bupropion. Si un paciente experimenta reacciones alérgicas o anafilactoideas/anafilácticas (a saber, rash, prurito, urticaria, dolor de pecho, edema y disnea) durante el tratamiento debe consultar al médico.

Se han informado artralgia, mialgia y fiebre con rash y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad demorada, en asociación con bupropion. Estos síntomas pueden asemejarse a la enfermedad del suero.

Psicosis, confusión y otros fenómenos neuropsiquiátricos: se ha reportado que los pacientes deprimidos tratados con Bupropión en los estudios clínicos de depresión han presentado una variedad de signos y síntomas neuropsiquiátricos que incluyen delirio, alucinaciones, psicosis, trastornos en la concentración, paranoia y confusión. En algunos casos, estos síntomas remitieron con la reducción de la dosis y/o suspensión del tratamiento. En los estudios clínicos realizados con Bupropión comprimidos de liberación controlada en fumadores no deprimidos, la incidencia de reacciones adversas neuropsiquiátricas fue generalmente comparable a la del placebo. De todas formas, en la experiencia post-marketing los pacientes tratados con Bupropión comprimidos de liberación controlada han presentado tipos similares de síntomas neuropsiquiátricos a aquellos presentados en los estudios clínicos de Bupropión como tratamiento de la depresión.

Efectos cardiovasculares: En la práctica clínica se ha informado sobre hipertensión, en algunos casos severa, que requirió un tratamiento agudo en pacientes que recibieron Bupropión solo o en combinación con terapia de reemplazo de nicotina. Estos hechos han sido observados en ambos pacientes con evidencia o sin ella de hipertensión pre-existente. No hay experiencias clínicas que establezca la seguridad de Bupropion comprimidos de liberación controlada con antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable. Por ello se debe tener precaución si es usado en estos grupos de pacientes. Bupropion ha sido bien tolerado en pacientes deprimidos que habían desarrollado, con anterioridad, hipotensión ortostática mientras recibían antidepresivos tricíclicos, y también fue, por lo general, bien tolerado en pacientes deprimidos internados con insuficiencia cardíaca congestiva estable.

Insuficiencia hepática: Bupropion (Liberación Controlada) debe ser usado con extrema cautela en pacientes con severa cirrosis hepática. En estos pacientes, se requiere una frecuencia y/o dosis reducida. Bupropion (Liberación Controlada) que debe ser usado con cautela en pacientes con insuficiencia hepática (incluyendo cirrosis hepática leve a moderada).

Todos los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente controlados con respecto a efectos adversos que podrían indicar altos niveles de droga y metabolitos.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Bupropión es extensamente metabolizado en el hígado a metabolitos activos, los que después son metabolizados y excretados por los riñones. Bupropion (Liberación Controlada) debe ser usado con cautela en pacientes con insuficiencia renal y una reducción de la dosis debe ser considerada. El paciente debe ser estrechamente controlado con respecto a posibles efectos adversos que podrían indicar altos niveles de droga o metabolitos.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9857
VIAJES S.A.S.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

4174



LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis:

En un estudio de ratas durante toda su vida, hubo un aumento de las lesiones proliferativas nodulares del hígado con dosis de 100 mg a 300 mg por kilo de peso corporal (mg/kg) por día. Sin embargo, si tales lesiones pueden ser precursoras de neoplasias hepáticas esto no ha sido resuelto. Lesiones similares no fueron vistas en estudios con ratones que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg por día.

Tumorogénesis:

Los estudios en roedores no evidenciaron incremento de tumores malignos del hígado u otros órganos.

Mutagénesis:

En estudios en ratas, Bupropion produjo una respuesta positiva límite en algunas cepas en el test Ames de mutagenicidad bacteriana. Igualmente, una alta dosis oral (300 mg/kg) produjo una baja incidencia de aberraciones cromosómicas en ratas.

Embarazo / Reproducción:

Fertilidad: Los estudios en ratas y conejos que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no han presentado evidencia de insuficiente fertilidad.

Embarazo: No se han realizados estudios adecuados y bien controlados en humanos. El Bupropión atraviesa fácilmente la placenta. Estudios en ratas y conejos con dosis de hasta 15 a 45 veces la dosis diaria humana no han demostrado que Bupropion causa efectos adversos en el feto. En conejos, dos estudios han evidenciado una incidencia levemente aumentada de anomalías fetales; sin embargo, no hubo incremento de ninguna anomalía específica.

Embarazo y lactancia:

Esta droga no debe utilizarse en ambos casos.

Trabajo de parto y parto: Se desconoce el efecto de Bupropión sobre el trabajo de parto y el parto.

Lactancia: El Bupropión es distribuido a la leche materna y existe el potencial de severas reacciones adversas (tales como convulsiones) en el niño. El médico evaluará la necesidad de discontinuar la lactancia, en caso de ser necesario la continuación del tratamiento con Bupropión.

Pediatría: No se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad con los efectos de Bupropion en niños de hasta 18 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia por lo que no se indica su uso en esta población.

Geriatría:

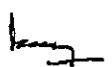
Los estudios realizados en pacientes de 60 o más años de edad no han evidenciado problemas específicos en geriatría que limitarían la utilidad de Bupropion en los ancianos. Sin embargo, pacientes de más edad se sabe son más

sensibles a los efectos colaterales anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de los antidepresivos. Además los pacientes ancianos es más probable que presenten insuficiencia de la función renal o hepática relacionada con la edad, lo que puede requerir un ajuste de la dosis en pacientes medicados con Bupropion.

USO EN PEDIATRÍA y ADOLESCENTES: no está indicado su uso en pacientes menores de 18 años.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Estudios *in vitro* indican que el Bupropión es principalmente metabolizado a hidroxibupropion por la isoenzima CYP2B6; por lo tanto existe un potencial de interacción con aquellas drogas que son sustrato de inhibidores / inductores de esa


Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
YANNER s.a.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



isoenzima (por ej. orfenadrina, tiotepa, ciclofosfamida, ticlopidina y clopidogrel). Además, estudios *in Vitro* sugieren que la paroxetina, sertralina, norfluoxetina y fluvoxamina, así como el nelfinavir y efavirenz inhiben la hidroxilación del Bupropión. No se han realizado estudios clínicos evaluando este hallazgo. El metabolito trehidroxibupropión no parece ser producido por el citocromo P450.

Ritonavir, lopinavir, efaviranz: los pacientes que reciban estas drogas con Bupropión, pueden requerir aumento de la dosis del Bupropión, pero no debería excederse la dosis máxima recomendada.

Drogas metabolizadas por la citocromo P450IID6 (CYP2D6): muchas drogas, incluyendo la mayoría de los antidepresivos, beta bloqueantes, antiarrítmicos y antipsicóticos son metabolizado por la isoenzima CYP2D6. Aunque el Bupropión no es metabolizado por esa isoenzima, el Bupropión e hidroxibupropión son inhibidores de la CYP2D6 *in vitro*. El uso concomitante del Bupropión y las drogas metabolizadas por esta isoenzima no ha sido aun formalmente estudiado.

Por lo tanto, el uso concomitante de Bupropión y drogas metabolizadas por la CYP2D6 como ciertos antidepresivos (por ej. Nortriptilina, imipramina, desimipramina, paroxetina, fluoxetina, sertralina), antipsicóticos (por ej. Haloperidol, risperidona, tioridazina), beta bloqueantes (por ej. Metoprolol) y antiarrítmicos (por ej. Propafenona, flecainida) debe hacerse con extrema precaución e iniciarse con la menor dosis posible de la medicación concomitante.

Si el Bupropión se agrega al tratamiento de una paciente que ya esté recibiendo una droga que se metaboliza por la CYP2D6, debe considerarse la necesidad de disminuir la dosis de ese medicamento, particularmente si posee una estrecha ventana terapéutica.

Las drogas que requieren activación metabólica por la CYP2D6 de modo de ser efectivas (por ej. tamoxifeno), teóricamente pueden ver reducida su eficacia cuando se administran concomitantemente con inhibidores de la CYP2D6 como es el Bupropión.

Si bien el citalopram no es principalmente metabolizado por la CYP2D6, se observó en un estudio realizado un incremento de la Cmax y el AUC en un 30 % y 40 %, respectivamente.

El citalopram no afecta la farmacocinética del Bupropión, ni de sus tres metabolitos.

IMAOs: estudios en animales han demostrado que una toxicidad aguda de Bupropión es sinergizada por el IMAO fenelzina (Ver Contraindicaciones).

Levodopa y Amantadina: datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de experiencias adversas en pacientes que reciben Bupropión concurrentemente con Levodopa o Amantidina. Por lo que se sugiere, el uso concomitante en forma cuidadosa y con las menores dosis posibles.

Drogas que disminuyen el umbral de convulsiones: drogas que disminuyen el umbral de convulsiones (por ej. antipsicóticos, otros antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, etc) y la administración concomitante con Bupropión debe realizarse con extrema precaución (Ver Advertencias).

Nicotina – sistema transdermal: (Ver PRECAUCIONES – Efectos cardiovasculares).

Alcohol: en los reportes post-marketing, se han recibido casos aislados de eventos adversos neuropsiquiátrico o menor tolerancia al alcohol en pacientes que consumían alcohol durante el tratamiento con Bupropión. Se recomienda disminuir o evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con Bupropión.

ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO: se han reportado resultados falso positivos en los inmunoensayos de mapeo en orina para las anfetaminas en los pacientes tratados con Bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunos ensayos de mapeo. Los falsos positivos de los ensayos pueden presentarse aun luego de la suspensión del tratamiento con Bupropión. Ensayos confirmatorios como cromatografía gaseosa / espectrofotometría de masa, distinguirán el Bupropión de las anfetaminas.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9850
VANUERI S. S.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

REACCIONES ADVERSAS:
(Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

Trastorno depresivo mayor: reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento con Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación controlada: en estudios clínicos realizados con placebo, 9 % y 11 % de los pacientes tratados con 300 y 400 mg/día, respectivamente de Bupropión de liberación controlada y 4 % de los pacientes del grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas específicas en estos estudios que condujeron a la suspensión en al menos 1 % de los pacientes tratados con ambas dosis mencionadas, y en un rango de al menos el doble de lo presentado en el grupo placebo se listan a continuación:

Reacción Adversa	Bupropión 300 mg/día acción controlada (n = 376)	Bupropión 400 mg/día acción controlada (n = 114)	Placebo (n = 385)
Rash	2,4 %	0,9 %	0 %
Náuseas	0,8 %	1,8 %	0,3 %
Agitación	0,3 %	1,8 %	0,3 %
Migraña	0 %	1,8 %	0,3 %

Reacciones adversas con una incidencia del 1 % o mayor: la siguiente tabla enumera las reacciones adversas emergentes en los pacientes tratados con 300 y 400 mg/día de Bupropión acción controlada y en el grupo placebo. Las reacciones adversas presentadas en los grupos tratados con la droga en una incidencia igual o mayor al 1% y en mayor frecuencia que en el grupo placebo.

Son difíciles de obtener estimaciones exactas de la incidencia de las reacciones adversas asociadas con el uso de esta droga. Las estimaciones están influenciadas por la dosis, la técnica de detección, el juicio médico, etc. Los valores mencionados no pueden ser usados como una predicción exacta de la incidencia de las reacciones adversas en la práctica médica de rutina.

Finalmente, es importante destacar que la tabulación no refleja la severidad relativa y/o importancia clínica de las reacciones adversas. Una mejor perspectiva de las reacciones adversas serias puede hallarse en las secciones de ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Reacciones Adversas	Bupropión 300 mg/día acción controlada (n = 376)	Bupropión 400 mg/día acción controlada (n = 114)	Placebo (n = 385)
Generales:			
Cefalea	26 %	25 %	23 %
Infección	8 %	9 %	6 %
Dolor abdominal	3 %	9 %	2 %
Astenia	2 %	4 %	2 %
Dolor de pecho	3 %	4 %	1 %
Dolor	2 %	3 %	2 %
Fiebre	1 %	2 %	-
Cardiovasculares:			
Palpitaciones	2 %	6 %	2 %
Rubor	1 %	4 %	-
Migraña	1 %	4 %	1 %
Sofocos	1 %	3 %	1 %
Sistema digestivo:			

Sequedad bucal	17 %	24 %	7 %
Náuseas	13 %	18 %	8 %
Constipación	10 %	18 %	8 %
Diarrea	5 %	7 %	6 %
Anorexia	5 %	3 %	2 %
Vómitos	4 %	2 %	2 %
Disfagia	0 %	2 %	0 %
Musculoesqueléticas:			
Mialgia	2 %	6 %	3 %
Artralgia	1 %	4 %	1 %
Artritis	0 %	2 %	0 %
Calambres	1 %	2 %	-
Sistema nervioso:			
Insomnio	11 %	16 %	6 %
Mareos	7 %	11 %	5 %
Agitación	3 %	9 %	2 %
Ansiedad	5 %	6 %	3 %
Temblores	6 %	3 %	1 %
Nerviosismo	5 %	3 %	3 %
Somnolencia	2 %	3 %	2 %
Irritabilidad	3 %	2 %	2 %
Disminución de la memoria	-	3 %	1 %
Parestesia	1 %	2 %	1 %
Estimulación del sistema nervioso central	2 %	1 %	1 %
Sistema respiratorio:			
Faringitis	3 %	11 %	2 %
Sinusitis	3 %	1 %	2 %
Incremento de la tos	1 %	2 %	1 %
Dermatológicas:			
Sudoración	6 %	5 %	2 %
Rash	5 %	4 %	1 %
Prurito	2 %	4 %	2 %
Urticaria	2 %	1 %	0 %
Sentidos:			
Tinnitus	6 %	6 %	2 %
Alteraciones del gusto	2 %	4 %	-
Visión borrosa o diplopía	3 %	2 %	2 %
Sistema urogenital:			
Aumento de la frecuencia urinaria	2 %	5 %	2 %
Urgencia urinaria	-	2 %	0 %
Hemorragia vaginal (basado en las pacientes mujeres)	0 %	2 %	-
Infección del tracto urinario	1 %	0 %	-

Adicionalmente, a las reacciones adversas listada anteriormente que se presentan con una incidencia de al menos 1 % en los estudios clínicos controlados realizados con Bupropión de liberación inmediata (300 a 600 mg/día) y que son numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo fueron: arritmias cardíacas (5 % vs 4 %), hipertensión (4 % vs 2 %), hipotensión (3 % vs 2 %), taquicardia (11 % vs 9 %), aumento del apetito (4 % vs 2 %), dispepsia (3 % vs 2 %), trastornos menstruales (5 % vs 1 %), acatisia (2 % vs 1 %), trastornos de la calidad del sueño (4 % vs 2 %), trastornos sensoriales (4 % vs 3 %), confusión (5 % vs 3 %), disminución de la libido (3

% vs 2 %), hostilidad (6 % vs 4 %), trastornos de la audición (5 % vs 3 %) y trastornos del gusto (3 % vs 1 %)

Incidencia de las reacciones adversas más comúnmente observadas en los estudios clínicos controlados: las reacciones adversas listadas que se presentaron en al menos 5 % de los pacientes tratados con la formulación de acción controlada y con una incidencia de al menos el doble que en el grupo placebo fueron:

Bupropión 300 mg/día de acción controlada: anorexia, sequedad bucal, rash, sudoración, tinitus y temblor.

Bupropión 400 mg/día de acción controlada: dolor abdominal, agitación, ansiedad, mareos, sequedad bucal, insomnio, mialgia, náuseas, palpitaciones, faringitis, sudoración, tinitus y aumento de la frecuencia urinaria.

Trastornos afectivos estacionales: reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento con Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación controlada: en estudios clínicos controlados con placebo, el 9 % de los pacientes tratados con Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación controlada y 5 % de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento y se presentaron con una incidencia de al menos 1 % son insomnio (2 % en los pacientes tratados con el activo versus < 1 % de los tratados con placebo) y cefalea (1 % en los pacientes tratados con el activo versus < 1 % de los tratados con placebo).

Reacciones adversas ocurridas con una incidencia del 2 % o más en pacientes tratados con Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación controlada: la siguiente tabla enumera las reacciones adversas emergentes en pacientes tratados en aproximadamente hasta 6 meses en 3 estudios clínicos controlados con placebo.

Los valores mencionados no pueden ser usados para predecir en forma precisa la incidencia de las reacciones adversas en el curso de la práctica médica habitual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de lo imperante en los estudios clínicos.

Tampoco son comparables los resultados con aquellos obtenidos en otros estudios clínicos.

Finalmente, es importante enfatizar que la información de la tabla no refleja la severidad y/o importancia clínica relativa de los eventos.

Para una mejor perspectiva de la gravedad de las reacciones adversas ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Reacciones adversas emergentes* en estudios clínicos controlados con placebo de trastornos afectivos estacionales

	Bupropión clorh. comprimidos de liberación controlada (n = 537)	Placebo (n = 511)
Aparato gastrointestinal:		
Sequedad bucal	26 %	15 %
Náuseas	13 %	8 %
Constipación	9 %	2 %
Fiatulencias	6 %	3 %
Dolor abdominal	2 %	< 1 %
Sistema nervioso:		
Cefalea	34 %	26 %
Mareos	6 %	5 %



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VNMIFA S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

4174



Temblores	3 %	< 1 %
<u>Procesos infecciosos:</u>		
Nasofaringitis	13 %	12 %
Infecciones del tracto respiratorio alto	9 %	8 %
Sinusitis	5 %	4 %
<u>Psiquiátricos:</u>		
Insomnio	20 %	13 %
Ansiedad	7 %	5 %
Trastornos del sueño	3 %	2 %
Agitación	2 %	< 1 %
<u>Musculoesqueléticos y tejido conectivo:</u>		
Mialgia	3 %	2 %
Dolor en las extremidades	3 %	2 %
<u>Aparato respiratorio y mediastino:</u>		
Tos	4 %	3 %
<u>Trastornos generales:</u>		
Sensación de nerviosismo	3 %	2 %
<u>Dermatológicas:</u>		
Rash	3 %	2 %
<u>Trastornos metabólicos y nutricionales:</u>		
Disminución del apetito	4 %	1 %
<u>Sistema reproductor:</u>		
Dismenorrea	2 %	< 1 %
<u>Trastornos auditivos:</u>		
Tinnitus	3 %	< 1 %
<u>Trastornos vasculares:</u>		
Hipertensión	2 %	0 %

* Reacciones adversas ocurridas en al menos 2 % de los pacientes tratados con Bupropión clorh. comprimidos de liberación controlada, pero de igual o mayor frecuencia que en el grupo placebo: dolor abdominal superior, artralgia, dolor de espalda, diarrea, dispepsia, fatiga, gastroenteritis viral, hiperhidrosis, gripe, irritabilidad, congestión nasal, dolor de cuello, palpitaciones, dolor faringolaríngeal, congestión sinusal.

Incidencia de las reacciones adversas más comunes, observadas en los estudios clínicos controlados:

Las reacciones adversas incluidas en la tabla anterior que se presentaron en al menos 5 % de los pacientes tratados con Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

controlada y con una incidencia de al menos el doble que en el grupo placebo fueron constipación y flatulencias.

Reacciones adversas luego de la finalización gradual o suspensión del tratamiento con Bupropión clorhidrato comprimidos de liberación controlada: la incidencia de reacciones adversas que se presentaron en las 2 semanas posteriores a la disminución de la dosis de 300 mg/ día a 150 mg/ día fue del 14 % en comparación con el 18 % reportado con el grupo placebo.

La incidencia de las reacciones adversas que se presentaron en las 2 semanas posteriores a la suspensión de tratamiento fue del 9 % en comparación con el 12 % reportado con el grupo placebo.

Otros eventos adversos observados durante el desarrollo clínico y la experiencia postmarketing: Además, de las reacciones adversas mencionadas más arriba, los siguientes eventos adversos han sido reportados en estudios clínicos y experiencia postmarketing con Bupropión de acción sostenida en pacientes deprimidos y en pacientes fumadores, así como también con Bupropión de liberación inmediata.

Las reacciones adversas cuyas frecuencias son provistas a continuación se presentaron en los estudios clínicos realizados con la fórmula de Bupropión de liberación sostenida. Las frecuencias representan una proporción de pacientes quienes experimentaron reacciones adversas emergentes al tratamiento en al menos una ocasión en estudios controlados con placebo en pacientes con depresión (n = 987) o en tratamiento para dejar de fumar (n = 1.013), o en pacientes quienes experimentaron reacciones adversas que requirieron la suspensión del tratamiento en estudios abiertos de farmacovigilancia con la formulación de liberación sostenida (n = 3.100). Se incluyeron todas las reacciones adversas excepto, aquellas listadas en las tablas de esta sección, aquellas reacciones adversas listadas en otras secciones de seguridad, o aquellas no serias y con una incidencia menor a 2 pacientes. Las reacciones adversas de mayor importancia clínica son descriptas en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.

Las reacciones adversas son categorizadas por sistemas y en orden decrecientes de frecuencia de acuerdo a la siguiente definición de frecuencia: *Frecuentes*: aquellas que se presentan en 1/100 pacientes; *Infrecuentes*: en 1/100 a 1/1000 pacientes y *raras*: en al menos 1/1000.

Las reacciones adversas cuyas frecuencias no son provistas se presentaron en los estudios clínicos o en las experiencias post-marketing con Bupropión. Sólo aquellas reacciones adversas que no han sido previamente listadas para Bupropión de acción sostenidas se han incluido. Se desconoce la extensión de estas reacciones adversas asociadas con el Bupropión de acción controlada.

Generales: *Infrecuentes*: escalofríos, edema facial, dolor musculoesquelético en pecho y fotosensibilidad. *Raras*: malestar. Se ha observado, también, artralgia, mialgia y fiebre con rash y otros síntomas que sugieren una hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden asemejarse a una patología sérica (Ver PRECAUCIONES).

Cardiovasculares: *Infrecuentes*: hipotensión postural, apoplejía, taquicardia y vasodilatación. *Raras*: síncope. Además, se han observado bloqueo aurículoventricular completo, extrasístoles, hipotensión, hipertensión (en algunos casos severa, Ver PRECAUCIONES), infarto de miocardio, flebitis y embolismo pulmonar.

Digestivas: *Infrecuentes*: trastornos de la función hepática, bruxismo, reflujo gástrico, gingivitis, glositis, aumento de la salivación, ictericia, úlcera bucales, estomatitis y sed. *Raras*: edema lingual. Además, se han observado colitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia en encías, hepatitis, perforación intestinal, daño hepático, hepatitis, pancreatitis y úlcera estomacal.

Endócrinas: se han observado hiperglucemia, hipoglucemia y síndrome de deficiencia de hormona antidiurética.



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 9859
VANMER s.a.

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Hemáticas y linfáticas: *Infrecuentes:* equimosis. Además, se han observado anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia y trombocitopenia. Alteraciones en PT y/o INR, infrecuentemente asociadas con complicaciones hemorrágicas o trombóticas, cuando se administró en forma concomitante con warfarina.

Metabólicas y nutricionales: *Infrecuentes:* edema y edema periférico. Además, se ha observado glucosuria.

Musculoesqueléticas: *Infrecuentes:* calambres en piernas. Además, se han observado rigidez muscular, fiebre, rabdomiólisis y debilidad muscular.

Sistema nervioso: *Infrecuentes:* trastornos en la coordinación, disminución de la libido, despersonalización, disforia, labilidad emocional, hostilidad, hiperquinesia, hipertonia, hipestesia, tendencia suicida y vértigo. *Raras:* amnesia, ataxia, alteraciones de la percepción externa e hipomanía. Además, se han observado alteraciones en el ECG, agresión, akinesia, afasia, coma, suicidio, delirio, alucinaciones, disartria, disquinesia, distonía, euforia, síndrome extrapiramidal, hipoquinesia, aumento de la libido, reacciones maníacas, neuralgia, neuropatía, tendencia paranoica, inquietud, intento de suicidio, y disquinesia trágica enmascarada.

Respiratorias: *Raras:* broncoespasmo. Además, se ha observado neumonía.

Dermatológicas: *Raras:* rash maculopapular. Además, se han observado alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa e hirsutismo.

Sentidos: *Infrecuentes:* trastornos en la acomodación y sequedad ocular. Además, se han observado sordera, diplopía, aumento de la presión intraocular y midriasis.

Urogenitales: *Infrecuentes:* impotencia, polluria, trastornos en próstata. Además, se han observado trastornos en la eyacuación, cistitis, dispareunia, disuria, ginecomastia, menopausia, erección dolorosa, salpingitis, incontinencia urinaria, retención urinaria y vaginitis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Experiencia de sobredosis en humanos: se han reportado sobredosis de hasta 30 g o más con Bupropión. Se han reportado convulsiones en aproximadamente un tercio de todos los casos. Otras reacciones serias reportadas debido a sobredosis con Bupropión sólo incluyen alucinaciones, pérdida de la conciencia, taquicardia sinusal, y alteraciones del ECG como trastornos de la conducción (incluyendo prolongación del intervalo QRS) o arritmias. Se han reportado fiebre, rigidez, rabdomiólisis, hipotensión, estupor, coma e insuficiencia respiratoria principalmente con sobredosis donde el Bupropión fue parte de las múltiples drogas de sobredosis.

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperó de las mismas sin secuelas, se han reportado casos fatales asociados con sobredosis con Bupropión sólo que han ingerido altas dosis de la droga. Se informaron que previo a la muerte, los pacientes presentaron convulsiones, bradicardia, insuficiencia cardíaca y paro cardíaco.

Manejo de la sobredosis: asegurar una adecuada vía respiratoria, ventilación, oxigenación. Monitorear el ritmo cardíaco y signos vitales. Además, se recomienda monitorear el EEG durante las primeras 48 horas de ingestión de la sobredosis. También se recomienda, implementar medidas de sostén generales y sintomáticas. No se recomienda la inducción a la emesis.

Debería administrarse carbón activado. No existe experiencia sobre el uso de diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión o transfusión de intercambio. No se conocen antidotos específicos.

Debido al riesgo de convulsiones dosis dependientes, debe considerarse la hospitalización del pacientes ante una sospecha de sobredosis. En base a los estudios en animales, se recomienda que las convulsiones sea tratadas con benzodiazepinas de administración IV y otras medidas de sostén apropiadas.

En el manejo de una sobredosis, debe considerarse el involucramiento de múltiples drogas.

Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 0950
VANIER s.a.
Laboratorio de Especialidades Medicinas

4174



ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación controlada.

ESTE MEDICAMENTO SÓLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S. A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

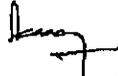
Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114/4366 - Fax: 4303-4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.

Fecha de última revisión: Dic-12



Nancy Ruiz
Directora Técnica
M.P. 0850
VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021892-10-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~4174~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO VANNIER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BUPROPION VANNIER

Nombre/s genérico/s: BUPROPION CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BENITO QUINQUELA MARTIN 2228, CABA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE ACCION PROLONGADA.

Nombre Comercial: BUPROPION VANNIER.

Clasificación ATC: NO6AX12.

Indicación/es autorizada/s: -TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV). -TRATAMIENTO DEL TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL:



PREVENCIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES ESTACIONALES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL. LA EFICACIA DE BUPROPIÓN DE ACCIÓN PROLONGADA HA SIDO ESTABLECIDA EN 3 ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PACIENTES ADULTOS CON ANTECEDENTES DE TRASTORNOS DEPRESIVO MAYOR CON PATRONES ESTACIONALES OTOÑO-INVIERNO (DSM IV). EL TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL SE CARACTERIZA POR EPISODIOS DEPRESIVOS MAYORES RECURRENTES, MÁS FRECUENTES DURANTE LOS MESES DEL OTOÑO Y/O INVIERNO. LOS EPISODIOS DEBERÍAN TENER UNA DURACIÓN DE HASTA 6 MESES, CON INICIO TÍPICO EN OTOÑO Y REMITIENDO EN LA PRIMAVERA. AUNQUE ALGUNOS PACIENTES CON TRASTORNO AFECTIVO ESTACIONAL PUEDEN PRESENTAR EPISODIOS DEPRESIVOS EN OTRAS ÉPOCAS DEL AÑO. EL DIAGNÓSTICO DE ESTÁ PATOLOGÍA REQUIERE UN NÚMERO SUSTANCIAL DE EPISODIOS ESTACIONALES SOBRE EL TOTAL DE EPISODIOS PRESENTADOS.-

8 - TERAPIA ADJUNTA PARA EL CESE DEL HABITO DE FUMAR, CONJUNTAMENTE CON UN PROGRAMA TERAPÉUTICO INTEGRAL Y BAJO CONTROL DEL ESPECIALISTA.

Concentración/es: 150 mg de BUPROPION CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
BUPROPIÓN CLORHIDRATO 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 82 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 10 mg, METHOCEL K - 15 M 64 mg, LACA ALUMINICA DE INDIGO CARMIN 0.2 mg, CISTEINA CLORHIDRATO 10 mg, LACA ALUMINICA ROJO ALLURA 0.2 mg, OPADRY II HP 85 9.4 mg.



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

"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS DE ACCIÓN PROLONGADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS DE ACCIÓN PROLONGADA.

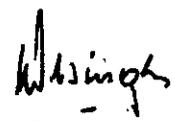
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIO VANNIER S.A. el Certificado N° **P 57199**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **01 JUL 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4174**


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