CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido revestido de liberação prolongada
150mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

cloridrato de bupropiona

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido revestido de liberação prolongada de 150mg: Embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bupropiona (na forma de cloridrato)*.....150mg

*equivalente a 130,2mg de bupropiona.

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

1. INDICAÇÕES

O **cloridrato de bupropiona** é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior (TDM) ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

A bupropiona também é usada para ajudar a parar de fumar. Entretanto, as informações desta bula são específicas para pacientes em tratamento de depressão. Dosagens e outras instruções são diferentes para pacientes em tratamento para deixar de fumar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **cloridrato de bupropiona** no tratamento da depressão em adultos foi demonstrada em dois estudos controlados com placebo, de oito semanas de duração. No primeiro estudo, que utilizou dose fixa, **cloridrato de bupropiona** 150mg/dia e 300mg/dia foi superior ao placebo no escore total da escala HAM-D (Escala de Hamilton para Depressão), no escore de Impressão Clínica Global de Gravidade (CGI-S) e Impressão Clínica Global de Melhora (CGI-I). No estudo com dose flexível, o **cloridrato de bupropiona** 50mg-150mg administrado uma vez ao dia foi superior ao placebo no escore total da HAM-D, MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para Depressão), CGI-S e CGI-I, enquanto o **cloridrato de bupropiona** 50mg-150mg administrado duas vezes ao dia foi alcançou superioridade estatisticamente significante em todas as quatro escalas de depressão[1, 2].

O **cloridrato de bupropiona** também demonstrou eficácia antidepressiva comparável aos ISRSs sertralina, fluoxetina e paroxetina em estudos controlados com pacientes, com até 16 semanas de duração. O primeiro deles foi um ensaio em indivíduos adultos comparando **cloridrato de bupropiona** 150mg-300mg/dia com sertralina 50mg-200mg/dia; . Em seguida, dois estudos controlados com placebo de oito semanas de duração, em pacientes adultos, comparando

cloridrato de bupropiona 150mg-400mg/dia com sertralina 50mg-200mg/dia; e dois comparando **cloridrato de bupropiona** 150mg-400mg/dia com fluoxetina 20mg-60mg/dia. Em idosos, um estudo controlado de seis semanas comparou **cloridrato de bupropiona** 100mg-300mg/dia com paroxetina 10mg-40mg/dia. Em todos os estudos, **cloridrato de bupropiona** e os ISRSs tiveram eficácia semelhante no tratamento de depressão pelas escalas HAM-D, CGI-I e CGI-S. A incidência de disfunção sexual (baseada no critério DSM-IV e medida por entrevistas) foi significativamente maior com os ISRSs fluoxetina e sertralina do que com bupropiona. Adicionalmente, a bupropiona foi associada a menor incidência de sedação quando comparada a todos os ISRSs[3, 4, 5, 6, 7, 8].

A eficácia de **cloridrato de bupropiona** em prevenir a recaída da depressão foi estabelecida em um estudo de longa duração (52 semanas) em adultos.

Pacientes que responderam ao tratamento de oito semanas com **cloridrato de bupropiona** 300mg/dia foram randomizados para continuar tomando a mesma dosagem de **cloridrato de bupropiona** ou placebo. Os pacientes que continuaram recebendo **cloridrato de bupropiona** experimentaram índices de recaída significativamente menores nas 44 semanas subsequentes, quando comparados àqueles submetidos a placebo. A bupropiona foi bem tolerada durante uma terapia de longo prazo, sem alterações clinicamente significativas nos sinais vitais e com perda de peso modesta, que aumentava quanto maior o peso corporal no início do tratamento[9].

1. GlaxoSmithKline internal document. A multicenter evaluation of the safety and efficacy of 150mg/day and 300mg/day of bupropion HCl sustained-release versus placebo in depressed outpatients. THRS/93/0024/00 (protocol 203).

2. GlaxoSmithKline internal document. A multicenter evaluation of the safety and efficacy of two flexible doses of Wellbutrin sustainedrelease versus placebo in depressed outpatients. THRS/94/0033 (protocol 212).

3. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1997; 58: 532-537.

4. Croft H, Settle E, Houser T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. Clin Ther 1999; 12: 643-658.

5. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. Annals of Clinical Psychiatry 1999; 11(4): 205-215.

6. Coleman C, King B, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. Clin Ther 2001; 23(7): 1040-1058.

7. GlaxoSmithKline internal document. A multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy and effects on sexual functioning of Wellbutrin® (bupropion HCl) sustained release (SR) and fluoxetine in outpatients with moderate to severe recurrent major depression. RM2000/00500/00 (protocol AK1A4006).

8. Weihs KL, Settle EC, Batey SR, et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. J Clin Psychiatry 2000; 61(3): 196-202.

9. Weihs KL, Houser TL, Batey SR et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression Biol Psychiatry 2002; 51: 753-7613.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em um estudo com voluntários sadios, não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo dos comprimidos de ação prolongada de bupropiona (450mg/dia) no intervalo de QTcF após 14 dias de tratamento.

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolaminas (noradrenalina e dopamina), com efeito mínimo na recaptação de indolaminas (serotonina) e que não inibe a monoaminoxidase (MAO). O mecanismo exato de ação da bupropiona, assim como o de muitos antidepressivos, é desconhecido. Presume-se que o mecanismo de ação da bupropiona seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

Após administração oral de bupropiona a voluntários sadios, os picos de concentração plasmática são alcançados após aproximadamente três horas. A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear após administração crônica de 150 a 300mg diariamente.

Três estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação lenta são ingeridos com alimentos.

Quando os comprimidos foram tomados após a alimentação, a $C_{máx}$ da bupropiona aumentou 11%, 16% e 35% nos três ensaios. A exposição geral (ASC) à bupropiona elevou-se 17%, 17% e 19% nos três estudos.

- Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com volume aparente de distribuição de aproximadamente 2.000L. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treoidrobupropiona às proteínas é aproximadamente metade da observada com a bupropiona.

- Metabolismo

A bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona e os isômeros aminoálcool, treoidrobupropiona e eritroidrobupropiona. Esses metabólitos podem ter importância clínica quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona. Os picos das concentrações plasmáticas da hidroxibupropiona e da treoidrobupropiona são alcançados, aproximadamente, seis horas após a administração de uma única dose de **cloridrato de bupropiona**.

A eritroidrobupropiona não pode ser medida no plasma após uma dose única de **cloridrato de bupropiona**. Os metabólitos ativos são posteriormente metabolizados em metabólitos inativos e excretados na urina. Estudos *in vitro* demonstram que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, primariamente pelo CYP2B6 e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treoidroxibupropiona (ver Interações Medicamentosas).

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6, com valores de Ki de 21 e 13,3 μM, respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em aumento da $C_{máx}$ e da ASC da desipramina de duas e cinco vezes, respectivamente. Esse efeito tende a permanecer por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. Uma vez que a bupropiona não é metabolizada pela via CYP2D6, a desipramina não afeta a farmacocinética da bupropiona. Recomenda-se cuidado quando **cloridrato de bupropiona** é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver Interações Medicamentosas).

Em animais, a bupropiona demonstrou induzir seu próprio metabolismo após administração subcrônica. Em humanos, não existem evidências de indução enzimática da bupropiona e hidroxibupropiona em voluntários ou pacientes que recebem as doses recomendadas de bupropiona por 10 a 45 dias. Em estudo clínico com voluntários sadios, o ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) diminuiu a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0% e 44%. Em um segundo estudo clínico com voluntários sadios,

ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) diminuiu a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42% e 78%, respectivamente.

Em outro estudo com voluntários sadios, lopinavir 400mg/ritonavir 100mg (duas vezes ao dia) diminuiu a ASC e a Cmáx da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{máx}$ da hidroxibupropiona foram reduzidas a 50% e 31%, respectivamente.

- Eliminação

Após administração oral de 200mg de bupropiona marcada com C^{14} em humanos, 87% e 10% da dose radiomarcada foram eliminadas naurina e nas fezes, respectivamente. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, dado que está de acordo com o extenso metabolismo da bupropiona. Menos de 10% dessa dose radiomarcada foi encontrada na urina como metabólito ativo. Após administração oral, o *clearance* médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, de 200 L/h, e a meia-vida de eliminação média da bupropiona é de cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação da hidroxibupropiona é de, aproximadamente, 20 horas, e a área sob a curva da concentração plasmática da droga *versus* tempo (ASC), no estado de equilíbrio, é de cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meias-vidas de eliminação da treoidrobupropiona e da eritroidrobupropiona são mais longas (37 e 33 horas, respectivamente), e os valores da área sob a curva, no estado de equilíbrio, são 8 e 1,6 vezes maiores do que os valores da bupropiona, respectivamente. O estado de equilíbrio para a bupropiona e seus metabólitos é alcançado dentro de oito dias.

- Pacientes com insuficiência renal

A eliminação da bupropiona e de seus principais metabólitos pode ser reduzida pelo comprometimento da função renal (ver Advertências e Precauções). Em indivíduos com insuficiência renal em fase terminal ou insuficiência renal de moderada a grave, a exposição à bupropiona e seus metabólitos pode ser aumentada.

- Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e de seus metabólitos ativos não foi estatisticamente diferente em pacientes com cirrose de leve a moderada, em comparação a voluntários sadios. Entretanto, nestes pacientes observou-se uma variabilidade maior na farmacocinética em relação a indivíduos sadios. Em pacientes com cirrose hepática grave, a $C_{máx}$ e a ASC da bupropiona foram significativamente aumentadas (diferença média de, aproximadamente, 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários sadios. O tempo de meia-vida também foi aumentado em, aproximadamente, 40%. Para os metabólitos, a $C_{máx}$ média foi menor (em aproximadamente 30% a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30% a 50%), o $T_{máx}$ médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meias-vidas aumentadas (aproximadamente de duas a quatro vezes), quando comparados aos valores encontrados em voluntários sadios (ver Advertências e Precauções).

Idosos

Estudos farmacocinéticos em idosos têm demonstrado resultados variáveis. Um estudo com dose única revelou parâmetros similares entre idosos e adultos jovens. Outro estudo farmacocinético, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e de seus metabólitos nestes pacientes. A experiência clínica não identificou diferença na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens.

Entretanto, a maior sensibilidade a este agente por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada neste grupo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula.

A bupropiona é contraindicada a pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos e diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nestes pacientes quando a bupropiona foi administrada.

O **cloridrato de bupropiona** não deve ser administrado em pacientes tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência de convulsões é dependente da dose. É contraindicada a administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou o uso de bupropiona dentro de até 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAOs.

O **cloridrato de bupropiona** é contraindicado a pacientes em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O **cloridrato de bupropiona** não deve ser utilizado concomitantemente a outros medicamentos que contenham bupropiona.

Convulsões

A dose recomendada de **cloridrato de bupropiona** não deve ser excedida, uma vez que a bupropiona está associada a risco de convulsão dependente da dose. A incidência de convulsões com **cloridrato de bupropiona** em doses maiores que 300mg/dia é de aproximadamente 0,1%.

O risco de convulsão decorrente do uso de bupropiona parece estar fortemente associado à presença de fatores predisponentes. Portanto, **cloridrato de bupropiona** deve ser administrado com extrema precaução em pacientes com uma ou mais condições predisponentes que possam baixar o limiar da convulsão. Tais condições incluem:

- histórico de traumatismo craniano;
- tumor do sistema nervoso central;
- histórico de convulsões;
- administração concomitante de medicamentos que baixem o limiar da convulsão.

Além disso, os cuidados devem ser redobrados em circunstâncias clínicas associadas a aumento do risco de convulsões. Tais circunstâncias incluem abuso de álcool ou sedativos (ver Contraindicações), diabetes tratado com hipoglicemiantes ou insulina e uso de estimulantes ou produtos anorexígenos.

O **cloridrato de bupropiona** deve ser descontinuado e não deve ser reiniciado em pacientes que apresentem convulsão durante o tratamento.

Reações de hipersensibilidade

O **cloridrato de bupropiona** deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem permanecer, mesmo após a suspensão do medicamento. Monitoramento clínico adequado deve ser providenciado.

Insuficiência hepática

No fígado, a bupropiona é extensamente metabolizada em metabólitos ativos que serão posteriormente metabolizados. Não existe diferença estatisticamente significativa na farmacocinética da bupropiona entre pacientes com cirrose hepática leve a moderada e voluntários sadios.

Entretanto, os níveis plasmáticos de bupropiona apresentaram maior variabilidade entre pacientes individuais. Portanto, o **cloridrato de bupropiona** deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática. A redução na frequência das doses deve ser considerada em indivíduos com cirrose hepática de leve a moderada (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

O **cloridrato de bupropiona** deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes indivíduos, a frequência das doses deverá ser reduzida, uma vez que níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados, podendo ocorrer acúmulo desta substância numa extensão maior do que a usual (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados devido à possibilidade de efeitos adversos, que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos, como insônia, boca seca e convulsões.

Insuficiência renal

Após a passagem pelo fígado, a bupropiona é metabolizada, e os metabólitos ativos são excretados pelos rins. Portanto, pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses e/ou frequência reduzidas, já que a bupropiona e seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior do que a usual nestes indivíduos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). O paciente deve ser cuidadosamente monitorado em relação às possíveis reações adversas (por exemplo, insônia, boca seca e convulsões), que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

Idosos

A experiência clínica com bupropiona não demonstrou nenhuma diferença na tolerabilidade entre pacientes idosos e outros pacientes adultos. Entretanto, uma maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Por isso, uma redução da dosagem e/ou da frequência das doses pode ser requerida (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

O tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes om depressão maior e outras desordens psiquiátricas.

Agravamento clínico e risco de suicídio em adultos com transtornos psiquiátricos

Pacientes com depressão podem experimentar agravamento dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideação e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam ou não tomando medicações antidepressivas. Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como á a possibilidade de que não ocorra melhora durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados para detecção de agravamento clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e suicidalidade, principalmente no início e um ciclo de tratamento ou nas ocasiões de mudança da dose, seja aumento, seja diminuição. Segundo a experiência clínica geral com todos os tratamentos antidepressivos, o risco de suicídio pode se elevar nos estágios iniciais de recuperação.

Pacientes adultos jovens, com histórico de comportamentos e pensamentos suicidas, e aqueles indivíduos que exibem grau significativo de ideação suicida antes do início da terapia correm maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Adicionalmente, foi feita uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo que utilizaram drogas antidepressivas em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos. Essa análise demonstrou aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados ao uso de antidepressivos em comparação ao placebo nos pacientes abaixo de 25 anos de idade.

Os pacientes (e as pessoas que cuidam deles) devem ser alertados sobre a necessidade de estar atentos para qualquer agravamento da doença (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou aparecimento de ideação/comportamento

suicida ou pensamentos sobre ferir a si mesmos. É necessário buscar assistência médica imediatamente se esses sintomas surgirem. Deve-se reconhecer que o início de alguns sintomas neuropsiquiátricos podem estar relacionados tanto com a doença subjacente ou com a terapia medicamentosa (ver Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e transtorno bipolar e Reações Adversas).

Pode ser necessário considerar a alteração do regime terapêutico, assim como a possível descontinuação da medicação em pacientes que apresentaram agravamento clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas, especialmente se esses sintomas forem graves, abruptos no início ou se não faziam parte dos sintomas apresentados inicialmente pelo paciente.

Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e transtorno bipolar

Sintomas neuropsiquiátricos foram relatados (ver Reações Adversas). Em particular, sintomas psicóticos e maníacos têm sido observados principalmente em pacientes com histórico de doenças psiquiátricas. Além disso, um episódio depressivo maior pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Em geral, considera-se (embora isso não tenha sido estabelecido em estudos controlados) que tratar esse episódio com um antidepressivo como monoterapia pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto/maníaco em pacientes com risco de apresentar transtorno bipolar. Dados clínicos limitados sobre o uso de bupropiona em combinação com estabilizadores do humor em indivíduos com histórico de transtorno bipolar sugerem baixo índice de mudança para mania. Antes de iniciar o tratamento com antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para determinar se correm risco de apresentar transtorno bipolar. Essa avaliação deve englobar histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Doença cardiovascular

É limitada a experiência clínica com o uso de bupropiona para tratar a depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela no uso de **cloridrato de bupropiona** nestes pacientes. No entanto, a bupropiona foi geralmente bem tolerada em estudos sobre interrupção do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular isquêmica (ver Resultados de Eficácia).

Pressão arterial

Em estudo que incluiu indivíduos não-deprimidos (incluindo fumantes e não-fumantes) com hipertensão de estágio I não-tratada, a bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo sobre a pressão arterial. No entanto, relatos espontâneos de aumento da pressão arterial (algumas vezes grave) foram recebidos (ver Reações Adversas). O uso concomitante de bupropiona e de um Sistema Transdérmico de Nicotina pode resultar em elevação da pressão arterial (ver Interações Medicamentosas).

Vias de administração inadequadas

A bupropiona é destinada apenas para uso oral. A inalação de comprimidos triturados ou a injeção de bupropiona dissolvida foram relatadas, podendo levar a uma rápida liberação e absorção, além de potencial overdose. Convulsões e / ou casos de morte foram relatados quando a bupropiona foi administrada por via intranasal ou por injeção parenteral.

Síndrome da serotonina

A síndrome da serotonina tem sido reportada associada a superdosagem. (ver Superdosagem)

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da bupropiona na fertilidade humana. Um estudo de reprodução em ratas não apresentou evidências de alteração da fertilidade em doses de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2.

Gravidez

Alguns estudos epidemiológicos sobre os resultados da gravidez após a exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre têm relatado uma associação com o aumento do risco de algumas malformações congênitas cardiovasculares. Estes resultados não são consistentes em todos os estudos. O médico deverá ponderar a opção de tratamentos alternativos em mulheres que estão grávidas ou que estão planejando engravidar, e só devem prescrever bupropiona se os benefícios esperados forem maiores que os riscos potenciais.

A proporção de defeitos cardíacos congênitos observada prospectivamente em gestações com exposição pré-natal à bupropiona no primeiro trimestre no Registro Internacional de Gravidez (*International Pregnancy Registry*) foi 9/675 (1,3%). Um estudo retrospectivo de banco de dados de atendimento que incluiu 7.005 bebês. Segundo esses dados, entre os bebês de mulheres que fizeram uso de bupropiona no primeiro trimestre de gravidez (n=1.213 bebês) a frequência de malformações congênitas foi de 2,3% e a de malformações cardiovasculares de 1,1%. Entre os bebês daquelas que nesse mesmo período de gestação tomaram outros antidepressivos (n=4.743 bebês), as proporções foram as mesmas: 2,3% e 1,1%, respectivamente. Os índices referentes aos bebês cujas mães só usaram bupropiona após o primeiro trimestre de gravidez (n=1.049 bebês) foram de 2,2% e 1%, respectivamente.

Em uma análise retrospectiva de caso-controle, utilizando dados do Estudo Nacional de Prevenção de malformações congênitas (*National Birth Defects Prevention Study*), tinham 12.383 casos de recém-nascido e 5.869 recém-nascidos de controle. Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a ocorrência de um defeito de escoamento do trato cardíaco esquerdo na criança e o auto relato do uso de bupropiona materna no início da gravidez (n = 10; OR ajustado = 2,6 IC 95% 1,2, 5,7). Nenhuma associação foi observada entre o uso de bupropiona materna e qualquer outro tipo de defeito cardíaco ou todas as categorias de defeitos cardíacos combinados.

Uma recente análise de um caso-controle relatado a partir do *Slone Epidemiology Center Birth Defects* incluia 7.913 casos de recém-nascidos com defeitos cardíacos e 8.611 controles. Este não encontrou nenhum aumento estatisticamente significativo de defeitos de escoamento do trato cardíaco esquerdo com o uso de bupropiona materna (n = 2; OR ajustado = 0,4, IC 95% 0,1, 1,6). No entanto, uma associação statisticamente significativa foi observada para os defeitos do septo ventricular (n = 17; ajustado OR = 2,5 IC 95% 1,3, 5,0) após o uso de bupropiona durante o primeiro trimestre.

Lactação

Foi demonstrado que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno. Portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam recebendo tratamento com **cloridrato de bupropiona** não amamentem.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este produto contém bupropiona, que está incluída na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar *doping*.

Carcinogênese/mutagênese

Estudos de oncogenicidade em ratos e camundongos confirmaram a ausência de carcinogenicidade nestas espécies.

Toxicologia animal e/ou farmacológica

Alterações hepáticas foram observadas em estudos com animais, mas estes refletem a ação de um indutor de enzima hepática. No homem, em doses clínicas, não há nenhuma evidência de qualquer indução enzimática, o que sugere que os achados hepáticos em animais de laboratório têm apenas importância limitada na evolução e avaliação do risco da bupropiona.

Teratogenicidade

Não há evidências de teratogenicidade em ratos ou coelhos em doses de até 11 e 7 vezes a dose humana máxima recomendada, com base em mg/m^2, respectivamente (a exposição em altas doses em um dos estudos com ratos, a 300 mg/kg/dia, foi 1,7 vezes a dose humana, com base nos valores de ASC no estado de equilíbrio). Em coelhos, um leve aumento em alterações no esqueleto (aumento da incidência de variação anatômica comum de uma costela torácica acessória e ossificação tardia de falanges) foi observado em doses aproximadamente iguais à dose máxima humana ou superiores, e o peso fetal diminuiu em doses maternais tóxicas. Em exposições de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2, nenhum evento adverso foi observado nos descendentes de ratos em que a bupropiona foi administrada antes do acasalamento e durante a gravidez e lactação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como ocorre com outras substâncias que atuam no sistema nervoso central, a bupropiona pode afetar a capacidade de desenvolver tarefas que requeiram raciocínio ou outras habilidades cognitivas e motoras. Dessa forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que o **cloridrato de bupropiona** não afetou adversamente seu desempenho.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 IIB6 (CYP2B6) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Deve-se ter cuidado ao administrar o **cloridrato de bupropiona** concomitantemente a drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, tais como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, ticlopidina e clopidogrel.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com P450 humanos têm demonstrado que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidoras da via CYP2D6. Em um estudo de farmacocinética em humanos, a administração de bupropiona aumentou os níveis plasmáticos da desipramina. Esse efeito foi mantido por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. Por esse motivo, o início de terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por essa isoenzima (tais como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs e antipsicóticos) deve começar pela dose inferior, segundo a faixa terapêutica desta medicação. Se **cloridrato de bupropiona** for adicionado ao tratamento de pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve ser considerada a redução da dose da medicação original, particularmente no caso daquelas medicações com estreito índice terapêutico (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

Drogas que requerem ativação metabólica pelo CYP2D6, a fim de serem eficazes (por exemplo, tamoxifeno), podem ter uma eficácia reduzida quando administradas concomitantemente com inibidores da CYP2D6, como a bupropiona. Apesar de o citalopram não ser primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona elevou a Cmáx e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

Em virtude do extenso metabolismo da bupropiona, a coadministração de agentes reconhecidamente indutores do metabolismo (tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) ou inibidores do metabolismo podem afetar sua atividade clínica.

Em uma série de estudos clínicos com voluntários sadios verificou-se que ritonavir (100mg duas vezes ao dia ou 600mg duas vezes ao dia) ou ritonavir (100mg associado a lopinavir 400mg duas vezes ao dia) reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose-dependente em aproximadamente 20%-80%. De modo similar, efavirenz (600mg uma vez por dia, por duas semanas) reduziu a exposição da bupropiona em aproximadamente

55%. Acredita-se que esse efeito do ritonavir/lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que recebem qualquer uma dessas drogas associadas à bupropiona podem precisar de doses maiores de bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

Mesmo não havendo estudos clínicos que identifiquem interações farmacocinéticas entre bupropiona e álcool, existem raros relatos de eventos adversos neuropsiquiátricos ou redução da tolerância alcoólica em pacientes que usam bebidas alcoólicas durante a terapia. O consumo de álcool durante o tratamento deve ser minimizado ou evitado.

Dados clínicos limitados sugerem maior incidência de reações adversas neuropsiquiátricas em indivíduos que recebem bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina. Recomenda-se cautela na administração de **cloridrato de bupropiona** a pacientes que recebem levodopa ou amantadina.

Doses orais múltiplas de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e mostraram apenas ligeiro aumento na ASC de lamotrigina glicuronídeo. O uso concomitante de **cloridrato de bupropiona** e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea. Ensaios sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação lenta são tomados junto com alimentos ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

A coadministração de digoxina com bupropiona pode diminuir os níveis de digoxina.

A ASC0–24h de digoxina diminuiu 1,6 vezes e o *clearance* renal aumentou 1,8 vezes em um estudo com voluntários sadios.

Testes laboratoriais

A bupropiona tem demonstrado interferir em testes usados para detecção de drogas em urina, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para anfetaminas. Um método laboratorial alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **cloridrato de bupropiona** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O **cloridrato de bupropiona** apresenta-se na forma de comprimido circular revestido de cor róseo escuro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos de **cloridrato de bupropiona** devem ser engolidos inteiros. Os comprimidos não podem ser partidos, triturados e nem mastigados, pois isso pode ocasionar elevação do risco de eventos adversos, inclusive convulsões.

Estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação prolongada são tomados junto com alimentos.

Posologia

Adultos

A dose única máxima de **cloridrato de bupropiona** é de 150mg.

O **cloridrato de bupropiona** comprimidos deve ser administrado duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 8 horas entre as doses.

Insônia é um efeito adverso muito comum, frequentemente transitório, e pode ser reduzido evitando-se a administração do medicamento próximo ao horário de dormir (contanto que haja intervalo de, no mínimo, 8 horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, uma redução da dose.

- Tratamento inicial

A dose inicial é de 150mg, administrada como dose única diária. Pacientes que não respondem adequadamente à dose de 150mg/dia podem se beneficiar com o aumento para a dose adulta usual de 300mg/dia, administrada como 150mg duas vezes ao dia. A dose diária máxima é de 300mg.

O início da ação da bupropiona foi observado no período de 14 dias após o começo do tratamento.

O efeito antidepressivo completo de **cloridrato de bupropiona** pode não ser evidente até depois de algumas semanas de tratamento, assim como acontece com quase todos os antidepressivos.

- Terapêutica de manutenção

Considera-se que episódios agudos de depressão necessitam de seis meses ou mais de terapia com drogas antidepressivas. O cloridrato de bupropiona (300mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até um ano de duração).

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

Não é indicado o uso de **cloridrato de bupropiona** em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver Advertências e Precauções).

A segurança e a eficácia de cloridrato de bupropiona comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Idosos

A maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Dessa forma, a redução na frequência e/ou na dosagem pode ser requerida (ver Advertências e Precauções).

Pacientes com insuficiência hepática

O **cloridrato de bupropiona** deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Devido à maior variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática de leve a moderada, deve ser considerada a redução na frequência da dosagem (ver Advertências e Precauções). Nos pacientes com cirrose hepática grave, o **cloridrato de bupropiona** deve ser utilizado com extrema cautela e a dose não deve exceder 150mg em dias alternados (ver Advertências e Precauções).

Pacientes com insuficiência renal

O tratamento de pacientes com insuficiência renal deve ser iniciado com doses e/ou frequência reduzidas, já que a bupropiona e seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior que a usual nestes pacientes (ver Advertências e Precauções).

Este medicamento não deve ser partido, triturado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados abaixo fornecem informações sobre as reações adversas, identificadas em estudos clínicos, listadas por frequência das reações.

Reações muito comuns (>1/10): insônia, cefaleia, boca seca, transtornos gastrintestinais como náusea e vômito.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): reações de hipersensibilidade, como urticária, anorexia, agitação, ansiedade, tremor, vertigem,

transtornos no paladar, transtornos na visão, tinido, aumento da pressão sanguínea (em alguns casos, grave), calor e rubor, dor abdominal, constipação, rash (erupções cutâneas), prurido, sudorese, febre, dores no peito, astenia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): perda de peso, depressão, confusão mental, taquicardia, distúrbios de concentração.

Reação rara (>1/10.000 e <1.000): convulsões (ver Advertências e Precauções).

Reações muito raras (<1/10.000): Reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispneia, broncoespasmo e choque anafilático; artralgia, mialgia e febre também foram relatadas em associação com rash e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Esses sintomas podem lembrar a Doença do soro. Agressão, hostilidade, irritabilidade, inquietação, alucinações, sonhos anormais, despersonalização, delírio, ideação paranoide; alterações da glicemia, hiponatremia; distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações na coordenação motora, alterações de memória, parestesias, disfemia, síncopes; palpitações; vasodilatação, hipotensão postural; elevação no nível de enzimas hepáticas, icterícia, hepatite; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de lúpus eritematoso sistêmico agravado, lúpus eritematoso cutâneo, pustulose exantemática generalizada aguda; movimentos involuntários; aumento da frequência urinária ou retenção urinária; incontinência urinária.

Dados pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de **cloridrato de bupropiona**. Uma vez que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população com tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer uma relação de exposição à droga.

Gerais: artralgia, mialgia e febre com erupção cutânea e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro (ver Advertências e Precauções);

Cardiovascular: hipertensão (em alguns casos grave), hipotensão ortostática, bloqueio cardíaco de terceiro grau;

Endócrino: síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hiperglicemia e hipoglicemia;

Gastrointestinal: esofagite e hepatite;

Circulatório e linfático: equimose, leucocitose, leucopenia e trombocitopenia. Alterações no INR e/ou TP, raramente associadas a complicações hemorrágicas ou trombóticas, foram observadas quando a bupropiona foi coadministrada com varfarina;

Músculo-esquelético: rigidez muscular/ rabdomiólise e fraqueza muscular;

Sistema nervoso: agressão, coma, suicídio completo, delírio, sonhos anormais, ideias paranóicas, parestesia, inquietação, tentativa de suicídio e discinesia tardia desmascarada;

Pele e anexos da pele: síndrome de Stevens –Johnson, angioedema, dermatite esfoliativa e urticária;

Sentidos especiais: tinido e aumento da pressão intraocular.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Além dos eventos descritos no item Reações adversas, a superdosagem tem ocasionado sintomas que incluem sonolência, redução do nível e consciência e alterações ECGs, tais como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do intervalo QRS) e arritmias. Foram relatados alguns casos que resultaram em morte. A síndrome da serotonina também foi reportada.

Tratamento: na ocorrência de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado. ECG e sinais vitais devem ser monitorados.

É necessário assegurar oxigenação e ventilação adequadas. O uso de carvão ativado também é recomendado. Não se conhece nenhum antídoto específico para a bupropiona. O gerenciamento futuro deve ser feito de acordo com as indicações clínicas e as recomendações do centro de toxicologia de referência, quando disponível.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0252

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/02/2023.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/11/2017	2217087/17-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2017	2217087/17-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2017	Versão Inicial	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 60
01/12/2017	2253182/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2017	2253182/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2017	9. Reações adversas	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 60
16/05/2018	0392427/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	0392427/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2018	Dizeres Legais	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 60
09/08/2019	1954975/19-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2019	1954975/19-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2019	Composição 1.Indicações 9. Reações adversas	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 60
24/03/2020	0886373/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2020	0886373/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2020	5. Advertências e precauções 10. superdose	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL

									AL / AL X 60
19/05/2021	1934249/21-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2021	1934249/21-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2021	9. Reações Adversas (Adequação à RDC 406/2020)	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 60
01/12/2021	4725769/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2021	4725769/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2021	9. Reações Adversas	VPS	150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB LENTA CT BL AL / AL X 60
19/08/2022	4578670/22-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2022	4578670/22-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2022	Cumprimento de ofício – Alteração da forma farmacêutica	VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL / AL X 60
25/05/2023	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2023	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2023	9. Reações Adversas	VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL / AL X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL / AL X 60