

cloridrato de bupropiona 12h

**MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS
FARMACÊUTICOS LTDA**

Comprimido revestido de liberação prolongada

150 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de bupropiona 12h

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 100* e 200* unidades.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg contém:

cloridrato de bupropiona.....150 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev lib prol

*celulose microcristalina, cloridrato de cisteína, hipromelose, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio, vermelho allura 129 e azul brilhante 133 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de bupropiona é indicado para tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na cessação tabágica, ou, eventualmente, no tratamento da depressão e na prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

A bupropiona também é usada para tratar a depressão. Entretanto, as informações desta bula são especificamente para pacientes em tratamento para parar de fumar, pois as dosagens e demais instruções são diferentes para os que estão em tratamento de depressão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, o tratamento com cloridrato de bupropiona, em comparação a placebo, reduziu os sintomas da retirada da nicotina e demonstrou evidências de redução da vontade e/ou urgência de fumar. [4]

Três estudos (403, 405 e ZYB40017) demonstraram eficácia em uma população de fumantes motivados a parar. O estudo 403 foi conduzido para avaliar a resposta às doses de bupropiona e, como resultado, indicou que 300 mg/dia foi a dose mais eficaz. O estudo 405 demonstrou que o cloridrato de bupropiona foi mais eficaz que o tratamento com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) e que a combinação de bupropiona com STN foi mais eficaz do que o uso isolado de qualquer um dos tratamentos. O estudo ZYB40017 confirmou a eficácia do cloridrato de bupropiona em grande população de fumantes. A medida primária de eficácia em cada um desses estudos foi a abstinência contínua do fumo pelo período de quatro semanas (da semana 4 até o final da semana 7 de tratamento). Essa medida de eficácia é o critério regulatório internacional geralmente aceito para aprovar adjuvantes da cessação tabágica. O tratamento de longa duração com cloridrato de bupropiona demonstrou prevenir a recaída ao tabagismo.

Em outro estudo, o 406, demonstrou-se que pacientes randomizados com cloridrato de bupropiona por até 52 semanas tiveram um tempo médio maior até a recidiva do que aqueles randomizados com placebo. [1, 2, 3]

Os estudos AK1A4013 e ZYB40014 demonstraram o benefício de cloridrato de bupropiona como auxiliar na cessação tabágica em populações de fumantes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e de doença cardiovascular estável. No estudo ZYB40014, os indivíduos sofriam de pelo menos uma das condições seguintes, associadas ou não com hipertensão controlada: histórico de infarto do miocárdio, histórico de intervenção cirúrgica cardíaca, angina estável, doença vascular periférica ou insuficiência cardíaca congestiva de classe I ou II. Apesar de os pacientes clinicamente comprometidos serem mais velhos, menos saudáveis e terem fumado mais cigarros por mais tempo, a eficácia de cloridrato de bupropiona foi maior do que a observada nos primeiros estudos com o medicamento em populações de fumantes em geral. Significativamente mais pacientes com doença cardiovascular que estavam usando cloridrato de bupropiona, na comparação com o grupo placebo, continuaram abstinentes durante as semanas 4 a 7 de tratamento e até 12 meses, e quase duas vezes mais pacientes com DPOC que receberam cloridrato de bupropiona conseguiram abstinência contínua durante as semanas 4 a 7 de tratamento e até os 6 meses em que foram acompanhados, em comparação ao placebo. [5, 6]

Em um estudo duplo-cego randomizado, placebo-controlado sobre o uso de bupropiona em fumantes adultos hospitalizados com doença cardiovascular aguda, a bupropiona aumentou os índices de cessação do tabagismo a curto prazo, mas esse benefício não foi maior a longo prazo do que o obtido somente com um Programa de Aconselhamento. A bupropiona pareceu ser bem tolerada durante o período de tratamento de pacientes fumantes hospitalizados com doença cardiovascular aguda. [10]

O cloridrato de bupropiona é tão eficaz em pacientes antes tratados com terapia de reposição de nicotina quanto naqueles que nunca receberam esse tratamento, e sua eficácia também foi demonstrada em fumantes que já haviam usado cloridrato de bupropiona na tentativa de parar de fumar. Uma análise retrospectiva de um estudo placebo-controlado sugere que cloridrato de bupropiona mostra índices de eficácia equivalentes entre fumantes já submetidos a uma terapia de reposição de nicotina e aqueles que nunca a fizeram. Dois estudos (ZYB40003 e ZYB40001) demonstraram a eficácia de longo prazo de cloridrato de bupropiona em fumantes que já haviam usado a bupropiona na tentativa de parar de fumar. [7, 8, 9]

Referências bibliográficas

1. ZYBAN for the treatment of nicotine dependence as an aid to smoking cessation, Glaxo Wellcome MAA, dossier D981966. Dated: March 1999.
2. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
3. Tonneson P, Tonstad S, Hjalmarsen A et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation (Protocol ZYB40017). *J Intern Med* 2003; 254 (2): 184-192.
4. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M et al. The effect of nicotine on craving and withdrawal, *Psychopharmacology* 2000; 148: 33-40.
5. Tonstad S, Farsag C, Klaene G et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: A multicentre, randomised study (Protocol ZYB40014). *Eur Heart J* 2003; 24 (10): 946-955.
6. Anonymous. A Multicenter Evaluation of the Effects of ZYBAN (bupropion hydrochloride sustained release tablets) versus Placebo in a Population of Smokers with COPD: Treatment Phase. Protocol AK1A4013, GlaxoSmithKline Internal Report (confidential) RM2000/00107/00, April 2000.
7. Selby P, Anistre M, Stepner N et al. Sustained-release bupropion (Zyban) is effective in the retreatment of relapsed adult smokers (Protocol ZYB40001). *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167(7 suppl):A47.
8. Sweeney A, Buaron K, Krishen A et al. A Muticenter, Randomized, Placebo-controlled, One Year Study of the Efficacy and Safety of ZYBAN (bupropion hydrochloride sustained release) tablets versus Placebo as Aids to Smoking Cessation Treatment in Adult Cigarette Smokers Previously Treated with Bupropion. Protocol ZYB40003, GlaxoSmithKline Internal Report (confidential) RM2000/00308/00, June 2001.
9. Durcan MJ, White J, Jorenby DE et al. Impact of prior nicotine replacement therapy on smoking cessation efficacy. *Am J Health Behav* 2002; 26(3): 213-220.
10. GlaxoSmithKline internal document: Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S et al. Safety and Efficacy of Bupropion SR for Smoker Hospitalized with Acute Cardiovascular Disease, ZYB-R36.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em estudo com voluntários sadios, não foi observado efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTcF, após o intervalo de 14 dias de administração (para atingir a dosagem de equilíbrio), ao se comparar os comprimidos de liberação prolongada da bupropiona com o placebo.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptção neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina) com efeito mínimo na recaptção de indolaminas (serotonina) e que não inibe a monoaminoxidase (MAO). O mecanismo pelo qual a bupropiona aumenta a capacidade dos pacientes de se abster de fumar é desconhecido. Presume-se que seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Com a administração oral da bupropiona a voluntários sadios, os picos de concentração plasmática são alcançados depois de aproximadamente 3 horas.

Três estudos sugerem que a ingestão dos comprimidos de ação lenta de bupropiona com alimentos pode aumentar a exposição ao medicamento. No uso desses comprimidos após uma refeição, os aumentos da C_{máx} da bupropiona observados foram de 11%, 16% e 35% e os da exposição geral (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo - ASC) à droga foram de 17%, 17% e 19% nos três estudos.

A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear na administração crônica de 150 a 300 mg diariamente.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da bupropiona é de cerca de 2.000 L. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (nas proporções de 84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treohidrobupropiona às proteínas corresponde a mais ou menos a 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, treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona. Tais metabólitos podem ter importância clínica já que suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona.

Os picos de concentração plasmática da hidroxibupropiona e da treohidrobupropiona são alcançados cerca de 6 horas após a administração de uma única dose de bupropiona. A eritrohidrobupropiona não pode ser medida no plasma após dose única de bupropiona. Os metabólitos ativos são mais tarde metabolizados em metabólitos inativos e excretados pela 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 treohidrobupropiona (vide “Interações Medicamentosas”).

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6, com valores de K_i 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 de duas vezes na $C_{m\acute{a}x}$ e de cinco vezes na ASC da desipramina. Trata-se de um efeito que 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 bupropiona é administrado com substratos da via CYP2D6 (vide “Interações Medicamentosas”).

Após a administração oral de uma dose de 150 mg de bupropiona, não houve diferença na $C_{m\acute{a}x}$, no tempo de meia-vida, no $T_{m\acute{a}x}$, na ASC ou no clearance da bupropiona droga ou dos seus metabólitos principais, entre indivíduos fumantes e não fumantes.

Em animais, a bupropiona demonstrou induzir seu próprio metabolismo após administração subcrônica. Em humanos, não existem evidências de indução enzimática de bupropiona ou hidroxibupropiona em voluntários ou pacientes que receberam as doses recomendadas de bupropiona por 10 a 45 dias.

Em um estudo clínico com voluntários sadios, o ritonavir 100 mg duas vezes ao dia reduziu a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ da bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0% e 44%. Em um segundo estudo clínico com voluntários sadios, o ritonavir 600 mg duas vezes ao dia reduziu a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42% e 78%, respectivamente.

Em um outro estudo com voluntários sadios, a associação lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg administrada duas vezes ao dia diminuiu a ASC e $C_{m\acute{a}x}$ da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ da hidroxibupropiona foram reduzidas em 50% e 31%, respectivamente.

Eliminação

Após administração oral de 200 mg de bupropiona marcada com C^{14} em humanos, 87% da dose radiomarcada foram eliminados na urina e 10% nas fezes. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, um 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 de aproximadamente 200 L/h e a meia-vida de eliminação média dessa droga é de cerca de 20 horas.

A meia-vida de eliminação da hidroxibupropiona é de aproximadamente 20 horas, e a área sob a curva de concentração plasmática da droga versus o tempo (ASC) no estado de equilíbrio corresponde a cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meias-vidas de eliminação da treohidrobupropiona e da eritrohidrobupropiona são mais longas (37 e 33 horas, respectivamente), e os valores da ASC no estado de equilíbrio são, respectivamente, 8 vezes e 1,6 vez maiores do que os da bupropiona. A bupropiona e seus metabólitos alcançam o estado de equilíbrio dentro de oito dias.

Pacientes com insuficiência renal

O comprometimento da função renal pode causar a redução da eliminação da bupropiona e de seus principais metabólitos (vide “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 aumentar.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos não se mostrou estatisticamente diferente em pacientes com cirrose de leve a moderada, em comparação à verificada em voluntários sadios. Entretanto, no grupo com a doença observou-se maior variabilidade de farmacocinética em relação ao grupo sadio.

Em pacientes com cirrose hepática grave, a C_{máx} e a ASC da bupropiona foram significativamente maiores (diferença média de aproximadamente 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, em comparação aos valores de voluntários sadios. A meia-vida também aumentou, em cerca de 40%. Nos metabólitos, a C_{máx} média foi menor (aproximadamente 30% a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (aproximadamente 30% a 50%), o T_{máx} médio foi retardado (por cerca de 20 horas) e as meias-vidas aumentaram (aproximadamente duas a quatro vezes), numa comparação realizada com valores encontrados em voluntários sadios (vide “Advertências e Precauções”).

Pacientes idosos

Estudos farmacocinéticos em idosos têm demonstrado resultados variáveis. Um estudo com dose única revelou parâmetros similares entre idosos e adultos jovens. Outro estudo, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e dos seus metabólitos em idosos. A experiência clínica não identificou diferenças de tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Não se pode descartar, no entanto, a possibilidade de os idosos apresentarem maior sensibilidade a esse agente, seja por acúmulo do fármaco no organismo, seja pela presença de outras patologias sistêmicas associadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de bupropiona é contraindicado para pacientes:

- com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula;
- com diagnóstico de epilepsia ou outros transtornos convulsivos;
- em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.
- com diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nesses pacientes após a administração da droga.

A administração concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou no período de 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAO é contraindicada.

O cloridrato de bupropiona é contraindicado para pacientes que usam qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência de convulsões é dependente de dose.

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

Este medicamento é contraindicado para pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros transtornos convulsivos ou com diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Convulsões

Não se deve exceder a dose recomendada de cloridrato de bupropiona, pois a bupropiona está associada a risco de convulsão dependente de dose. A incidência de convulsões com cloridrato de bupropiona em doses maiores que 300 mg/dia é de aproximadamente 0,1%.

O risco de convulsão decorrente do uso de bupropiona parece estar fortemente associado à presença de fatores que predis põem a convulsões. Portanto, cloridrato de bupropiona deve ser administrado com extrema precaução a pacientes com uma ou mais condições predisponentes que possam baixar o limiar de convulsão. São exemplos dessas condições:

- histórico de traumatismo craniano;
- tumor no sistema nervoso central;
- histórico de convulsões;
- administração concomitante de medicamentos que baixem o limiar de convulsão.

Além disso, os cuidados devem ser redobrados em circunstâncias clínicas associadas ao aumento do risco de convulsões, as quais incluem abuso de álcool ou sedativos (vide “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 apresentam reações de hipersensibilidade durante o tratamento (vide “Reações Adversas”). O médico deve estar ciente de que os sintomas podem persistir mesmo após a suspensão do medicamento e de que seu paciente necessitará de monitoramento clínico adequado.

Insuficiência hepática

No fígado, a bupropiona é extensamente metabolizada em metabólitos ativos, que serão posteriormente metabolizados. Não existe diferença estatisticamente significativa de farmacocinética da bupropiona entre os pacientes com cirrose hepática leve a moderada e os voluntários saudáveis, entretanto observa-se maior variabilidade de níveis plasmáticos da droga entre pacientes individuais. Por isso, o cloridrato de bupropiona deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, e o médico deve considerar a redução da frequência das doses em caso de cirrose hepática de leve a moderada (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Características Farmacológicas”).

O cloridrato de bupropiona deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Deve-se reduzir a frequência das doses, uma vez que nesses pacientes os níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados e há a possibilidade de acúmulo dessa substância numa extensão maior do que a usual (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas”, em “Características Farmacológicas”).

Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados durante o tratamento, devido à possibilidade de efeitos adversos (por exemplo, insônia, sensação de boca seca e convulsões) que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

Insuficiência renal

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

Pacientes idosos

A experiência clínica com a bupropiona não demonstrou nenhuma diferença de tolerabilidade entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. No entanto, a maior sensibilidade de alguns idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Eles podem necessitar de redução das doses e/ou da frequência de uso do medicamento (vide “Propriedades Farmacocinéticas”, em “Características Farmacológicas”).

Sintomas neuropsiquiátricos

Há relatos de sintomas neuropsiquiátricos (vide “Reações Adversas”), observando-se sintomatologia de mania e psicose principalmente em pacientes com histórico de doença psiquiátrica. Além disso, cloridrato de bupropiona pode precipitar um episódio de mania em pacientes com transtorno bipolar.

O humor deprimido pode ser um dos sintomas da síndrome de abstinência à nicotina. Há relatos da ocorrência de depressão, raramente com pensamentos suicidas, em indivíduos que estavam tentando parar de fumar. Esses sintomas também foram observados durante o uso de cloridrato de bupropiona geralmente nos primeiros estágios do tratamento.

A bupropiona é indicada para o tratamento da depressão. Foi realizada uma metanálise de ensaios clínicos de medicamentos antidepressivos controlados por placebo em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos, os resultados desta análise mostraram aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados com uso de antidepressivos em comparação ao placebo nos pacientes com menos de 25 anos.

O médico deve estar ciente da possibilidade de aparecimento de sintomas depressivos ou de ideias suicidas em pacientes em tratamento com bupropiona, e deve alertar seus pacientes e monitorá-los adequadamente.

Doença cardiovascular

Em geral a bupropiona foi bem tolerada em estudos de cessação tabágica em pacientes com doença cardiovascular isquêmica (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”, em “Características Farmacológicas” e “Resultados de Eficácia”).

Em um estudo com indivíduos não deprimidos, fumantes e não fumantes, que apresentavam hipertensão de estágio 1 não tratada, a bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo na pressão sanguínea. Contudo, houve relatos espontâneos de aumento da pressão sanguínea, algumas vezes grave (vide “Reações Adversas”). Assim, antes de iniciar um tratamento combinado de bupropiona com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) o médico deve consultar as informações para prescrição do STN. A terapia combinada exige o monitoramento da pressão sanguínea para detectar possíveis elevações (vide “Reações Adversas”).

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 foi relatada quando a bupropiona é coadministrada com medicamentos conhecidos por estarem associados à síndrome da serotonina, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou

inibidores da recaptação da serotonina norepinefrina (IRSNs). Se o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se a observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e aumentos de dose (vide “Interações Medicamentosas”).

A síndrome da serotonina também foi relatada em casos de superdosagem com bupropiona (vide “Superdose”).

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 com depressão maior e outras desordens psiquiátricas.

Idosos

A experiência clínica com bupropiona não demonstrou nenhuma diferença na tolerabilidade entre pacientes idosos e outros indivíduos. 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 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”, em “Características Farmacológicas”).

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/m².

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 autorrelato 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 incluía 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 estatisticamente 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

Demonstrou-se que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno; portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam sob 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. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Carcinogênese/mutagênese

Os 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/m², 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 maternas tóxicas. Em exposições de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m², 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, outras habilidades cognitivas e motoras. Dessa forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que 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.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alterações fisiológicas resultantes da cessação tabágica em si, com ou sem tratamento com cloridrato de bupropiona, podem influenciar a farmacocinética de certas drogas usadas concomitantemente.

A bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, sobretudo através do citocromo P450 2B6, o CYP2B6 (vide “Propriedades Farmacocinéticas” em “Características Farmacológicas”). Deve-se ter cuidado ao administrar concomitantemente cloridrato de bupropiona e drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, ticlopidina e clopidogrel.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos in vitro com P450 humanos demonstraram que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores 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, a terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por essa isoenzima (tais como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada com a menor dose da faixa terapêutica da medicação concomitante. Se cloridrato de bupropiona for adicionado ao tratamento de pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve-se considerar a redução da dose da medicação original, particularmente se ela tiver índice terapêutico estreito (vide “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 do citalopram não ser primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo a bupropiona aumentou a C_{máx} 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” (como a carbamazepina, o fenobarbital, fenitoína, ritonavir e efavirenz) ou inibidores do metabolismo pode afetar a atividade clínica dessa droga.

Em uma série de estudos clínicos com voluntários sadios, o uso de ritonavir 100 ou 600 mg duas vezes ao dia ou de ritonavir 100 mg associado ao lopinavir 400 mg duas vezes ao dia reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos em aproximadamente 20% a 80%, de maneira dependente de dose. De modo similar, com efavirenz 600 mg uma vez ao dia por duas semanas essa redução foi de cerca de 55%. Acredita-se que tal efeito do ritonavir associado a lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que estejam recebendo qualquer uma dessas drogas em associação com bupropiona podem precisar de doses maiores da bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

A despeito de não haver estudos clínicos que identifiquem interações farmacocinéticas entre a bupropiona e o álcool, existem relatos, que são raros, de eventos neuropsiquiátricos adversos ou de redução da tolerância alcoólica em pacientes que fazem uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento. O consumo de álcool durante o uso de cloridrato de bupropiona deve ser minimizado ou evitado.

Os dados pós-comercialização mostram uma possível interação farmacodinâmica entre bupropiona e ISRSs e IRSNs resultando em um risco aumentado de síndrome da serotonina (vide “Advertências e Precauções”).

Dados clínicos limitados sugerem maior incidência de reações adversas neuropsiquiátricas em pacientes que recebem bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina. Recomenda-se cautela na administração de cloridrato de bupropiona a pacientes que estejam recebendo um desses dois fármacos.

Doses orais múltiplas de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética da dose única da lamotrigina em 12 indivíduos e mostraram apenas um ligeiro aumento da ASC de lamotrigina glicuronídeo.

Estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode aumentar quando os comprimidos de liberação prolongada são tomados junto com alimentos (vide “Características Farmacológicas”).

A coadministração de digoxina com bupropiona pode reduzir os níveis de digoxina. A ASC_{0-24h} da digoxina diminuiu 1,6 vezes e a clearance renal aumentou 1,8 vezes em estudo com voluntários saudáveis.

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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:

Comprimido revestido na cor roxa, circular e biconvexo.

Algumas vezes cloridrato de bupropiona pode estar com um cheiro diferente. Isso é normal, portanto, se ocorrer, o paciente deve continuar a tomar a medicação normalmente.

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

Uso oral.

Os comprimidos de cloridrato de bupropiona devem ser engolidos inteiros. Não devem ser partidos, triturados, ou mastigados, pois isso pode aumentar o risco de eventos adversos, entre eles as convulsões.

Estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode aumentar quando os comprimidos de ação lenta são tomados junto com alimentos.

Posologia

Adultos

Tratamento inicial: recomenda-se que o tratamento seja iniciado enquanto o paciente ainda fuma. É preciso estabelecer uma data de interrupção programada para as duas primeiras semanas de tratamento com bupropiona (preferencialmente na semana 2).

A dose inicial é de 150 mg, administrados uma vez ao dia durante três dias consecutivos. Na sequência, deve ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia. Deve-se respeitar um intervalo mínimo de 8 horas entre doses sucessivas. A dose única máxima não deve exceder 150 mg e a dose diária máxima total não deve exceder 300 mg (dois comprimidos).

Insônia é um efeito adverso muito comum, frequentemente transitório, e pode ser diminuído evitando-se a administração do medicamento perto do horário de dormir (contanto que seja respeitado o intervalo mínimo de 8 horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, reduzindo-se a dose.

Os pacientes devem receber o tratamento por pelo menos 7 semanas.

A interrupção do tratamento deve ser considerada caso o paciente não apresente progresso significativo até a sétima semana de tratamento, uma vez que é improvável que pare de fumar nessa tentativa.

Terapêutica de manutenção: a avaliação sistemática da bupropiona na dose de 300 mg/dia para a prevenção da recaída demonstrou que o tratamento, por até um ano, foi bem tolerado e eficaz.

Como muitos pacientes que tentam parar de fumar experimentam várias recaídas, a decisão de continuar o tratamento por período mais longo deve ser estudada individualmente, considerando-se os eventuais benefícios para o paciente que deseja abster-se do fumo.

Combinação entre o tratamento com cloridrato de bupropiona e o Sistema Transdérmico de Nicotina (STN): pode-se combinar o tratamento com bupropiona ao STN para a interrupção do hábito de fumar. Nesse caso não há necessidade de ajuste de dose (vide “Advertências e Precauções”).

O médico deve ler as informações para prescrição de ambos os medicamentos antes de indicar a combinação. Os pacientes tratados com cloridrato de bupropiona mais STN devem ter sua pressão arterial monitorada para detecção de eventual pico hipertensivo relacionado ao tratamento.

Uso em 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 (vide “Advertências e Precauções”).

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

Uso em idosos

Não se pode ignorar a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona. Detectada essa sensibilidade, recomenda-se a redução da frequência de uso e/ou da dosagem de cloridrato de bupropiona (vide “Advertências e Precauções”).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

O cloridrato de bupropiona deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Devido à maior variação da farmacocinética deste medicamento em pacientes com cirrose hepática de leve a moderada, deve-se considerar a redução da frequência de doses (vide “Advertências e Precauções”).

O cloridrato de bupropiona deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave, nos quais a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (vide “Advertências e Precauções”).

Uso em pacientes com insuficiência renal

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É importante notar que a cessação tabágica é frequentemente associada a sintomas da síndrome de abstinência de nicotina, alguns dos quais são também reconhecidos como reações adversas associadas ao cloridrato de bupropiona. Os dados apresentados a seguir se referem a reações adversas relatadas pela experiência clínica e estão listadas por frequência.

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): insônia; cefaleia; boca seca; distúrbios gastrintestinais, por exemplo, náuseas e vômitos.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): reações de hipersensibilidade (p. ex. urticária), anorexia, agitação, ansiedade e depressão, tremor, vertigem, distúrbios de paladar, distúrbios de concentração, transtornos na visão, dor abdominal, constipação, rash, prurido, sudorese, febre e astenia.

Reações incomuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$): confusão mental, tinido, taquicardia, aumento da pressão sanguínea (em alguns casos graves), calor e rubor, dor no peito, anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): convulsão (vide “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. Distúrbios da glicose sanguínea, hiponatremia, agressão, hostilidade, irritabilidade, inquietação, alucinações, sonhos estranhos, despersonalização, delírio, paranoia, distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações de coordenação motora, alterações de memória, parestesias, síncope, palpitações, vasodilatação, hipotensão postural, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, icterícia e hepatite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, contrações musculares involuntárias, aumento da frequência de micções 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 (vide “Advertências e Precauções”);

Cardiovascular: distúrbio cardiovascular, bloqueio atrioventricular total, extrassístoles, hipotensão, infarto do miocárdio, flebite e embolia pulmonar;

Digestivo: colite, esofagite, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hepatite, aumento da salivação, perfuração intestinal, danos no fígado, pancreatite, úlcera de estômago e fezes anormais;

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

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

Metabolismo e nutricional: glicosúria;

Musculoesquelético: artrite e rigidez muscular/febre/rabdomiólise e fraqueza muscular;

Sistema nervoso: eletroencefalograma anormal (EEG), agressão, acinesia, afasia, coma, suicídio completo, delírio, ilusões, disartria, discinesia, distonia, euforia, síndrome extrapiramidal, alucinações, hipocinesia, aumento da libido, reação maníaca, neuralgia, neuropatia, ideias paranoicas, agitação, tentativa de suicídio e discinesia tardia desmascarada;

Respiratório: pneumonia;

Pele: alopecia, angioedema, dermatite esfoliativa, hirsutismo e síndrome de Stevens-Johnson;

Sentidos especiais: surdez, aumento da pressão intraocular e midríase.

Urogenital: ejaculação anormal, cistite, dispareunia, disúria, ginecomastia, menopausa, ereção dolorosa, desordens da próstata, salpingite, incontinência urinária, retenção urinária, perturbações do trato urinário e vaginite.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Além dos eventos descritos na seção Reações Adversas, a superdose tem ocasionado os seguintes sintomas: sonolência, redução do nível de consciência e alterações de eletrocardiograma (ECG), 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.

Na ocorrência de superdose, o paciente deve ser hospitalizado. Deve-se monitorar o ECG e os sinais vitais e 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 disponíveis.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.1819.0280

Farm. Resp.: Dr. Carlos Alberto Fonseca de Moraes

CRF-SP nº 14.546

Registrado por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 92.265.552/0009-05

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800-600 06 60
www.multilab.com.br



Esta bula foi atualizada, conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/04/2022.

bula-prof-062975-MUL-v0

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/07/2018	0575819/18-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 150 mg: embalagens contendo 10, 12, 15, 30 e 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada ou embalagem hospitalar contendo 100 e 200 comprimidos revestidos de liberação prolongada.
02/04/2021	0993371/20-9	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais Advertências e precauções Reações Adversas Superdose Dizeres Legais	VP VPS	Comprimidos revestidos de 150 mg: embalagens contendo 10, 12, 15, 30 e 60 comprimidos ou embalagem hospitalar contendo 100 e 200

22/04/2021	1534295/21-6	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA EMODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 150 mg: embalagens contendo 10, 12, 15, 30 e 60 comprimidos ou embalagem hospitalar contendo 100 e 200
26/04/2022	2537183/22-3	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 100* e 200* unidades. *Embalagem hospitalar
06/09/2022	4659715/22-1	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/ VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 100* e 200* unidades. *Embalagem hospitalar

-	-	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2022	0467362/22-0	1959 - GENERICICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	08/08/22	DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 100* e 200* unidades. *Embalagem hospitalar
---	---	---	------------	--------------	---	----------	----------------	---------	--

cloridrato de bupropiona 24h

**MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS
FARMACÊUTICOS LTDA
Comprimido revestido de liberação prolongada**

150 mg

300 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de bupropiona 24h

“Medicamento Genérico, Lei n.º. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 150 mg e 300 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 150* unidades.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg contém:

cloridrato de bupropiona*150 mg
excipiente** q.s.p.1 com
rev lib prol

*Equivalente à 130,199 de bupropiona.

**celulose microcristalina, povidona, carbômer 71G, hipromelose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, ftalato de hipromelose, talco, macrogol.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 300 mg contém:

cloridrato de bupropiona*300 mg
excipiente** q.s.p.1 com
rev lib prol

*Equivalente à 260,398 de bupropiona.

**celulose microcristalina, povidona, carbômer 71G, hipromelose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, ftalato de hipromelose, talco, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de bupropiona é indicado no tratamento de episódios depressivos maiores ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a tolerabilidade do cloridrato de bupropiona foram examinadas em sete estudos duplo-cegos.

Em um dos dois estudos idênticos de dose flexível (WXL101497, n = 576), cloridrato de bupropiona (150-300 mg/dia) foi significativamente superior ao placebo no parâmetro primário, com mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para depressão) (p = 0,006). Efeitos estatisticamente significativos também foram encontrados em uma série de objetivos secundários, incluindo resposta e remissão na MADRS, gravidade e melhora global no CGI, Sheehan Disability Scale, MEI e Q-LES-Q. A eficácia de cloridrato de bupropiona neste estudo foi muito semelhante ao comparador ativo, venlafaxina. No segundo estudo (AK130939, n = 591), cloridrato de bupropiona não apresentou diferenças significativas do placebo para o parâmetro primário, para mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (p = 0,146), embora efeitos estatisticamente significativos tenham sido observados para venlafaxina (p < 0,001 versus placebo). [1, 2]

O cloridrato de bupropiona mostrou ser benéfico em pacientes idosos em um desenho de estudo placebo-controlado desenhado com dose flexível (AK130940, n = 420), conduzido durante o intervalo de dose 150-300 mg/dia. Efeitos estatisticamente significativos foram mostrados para respostas a MADRS, melhora global CGI, Sheehan Disability Scale, MEI e Q-LES-Q, embora apenas uma tendência tenha sido observada no parâmetro primário, para mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (p = 0,085). [3]

Dois estudos controlados envolvendo placebo e escitalopram (AK130926, n=424 e AK130927, n=425) foram conduzidos em adultos no intervalo de dose de 300 mg/dia- 450 mg/dia. Após oito semanas de tratamento, os pacientes fazendo uso de cloridrato de bupropiona apresentaram, em cada estudo, disfunção no orgasmo significativamente inferior que os pacientes tratados com escitalopram ($p = 0,014$ e $p < 0,001$ versus escitalopram), embora a significância estatística para o cloridrato de bupropiona versus placebo não tenha sido mostrada em nenhum estudo sobre o parâmetro coprincipal e sobre a mudança na pontuação total da linha de base HAMD ($p = 0,179$ e $p = 0,184$ versus placebo, respectivamente). O cloridrato de bupropiona separou do placebo em uma série de objetivos secundários: alteração a partir da randomização na escala Hospital Anxiety and Depression, taxas de remissão aferidas pela HAMD-17 no estudo 1; e variação média no CGI-S a partir da randomização e taxas de resposta no CGI-I no estudo 2. [4]

Em um estudo de oito semanas com pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e redução dos níveis de prazer, interesse e energia (AK130931, n = 274), o grupo fazendo uso de cloridrato de bupropiona apresentou melhora estatisticamente significativa sobre o placebo para o parâmetro primário, a mudança da linha de base na escala de autorresposta IDS escala nominal ($p = 0,018$). Também foi mostrada significância estatística numa série de objetivos secundários, incluindo a avaliação clínica da IDS, CGI gravidade da doença e melhora. [5]

Em um estudo ativo controlado de 12 semanas de cloridrato de bupropiona (300-450 mg/dia) versus venlafaxina em pacientes adultos com TDM (WXL100368, n = 348), o cloridrato de bupropiona mostrou impacto significativamente menos negativo sobre o funcionamento sexual (o parâmetro primário; $p = 0,005$) e uma eficácia global semelhante à da venlafaxina. O cloridrato de bupropiona e venlafaxina são comparáveis conforme a avaliação da pontuação total HAMD-17, no item de humor depressivo, na subescala de melancolia do Bech, taxas de resposta HAMD-17 e mudança a partir da randomização no CGI-S. A significância estatística a favor de cloridrato de bupropiona versus venlafaxina mostrou-se para a proporção de pacientes que alcançaram a remissão na HAMD e resposta na CGI-I. [6]

[1] GlaxoSmithKline internal document HM/2005/00250/00 (Study WXL101497).

[2] GlaxoSmithKline internal document HM/2005/00248/00 (Study AK130939).

[3] GlaxoSmithKline internal document HM2005/00249/00 (Study AK130940).

[4] Clayton AH, Croft H, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:736-746.

[5] Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, Wightman DS, Modell JG. Extended-release bupropion for major depressive disorder with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:865-873.

[6] Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Krishen A, Modell JG. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability. *Journal of Neuropsychopharm*, 2006;26(5):482-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptção neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina), com efeito mínimo na recaptção 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.

Em estudo com voluntários sadios, não foi observado efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTcF, após o intervalo de 14 dias de administração (para atingir a dosagem de equilíbrio), ao se comparar os comprimidos de liberação prolongada (450 mg/dia) com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Não existem alterações significativas na absorção da bupropiona quando administrada com alimentos.

Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com volume aparente de distribuição de aproximadamente 2.000 litros. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treidrobupropiona 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, treidrobupropiona e eritroidrobupropiona. Estes metabólitos podem ter importância clínica quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona.

A eritroidrobupropiona não pôde 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 seus principais metabólitos ativos primariamente pelo CYP2B6, e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treidroxibupropiona (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6, com valores de K_i 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 Concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e da área sob a curva (ASC) da desipramina de duas e cinco vezes, respectivamente. Este 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 o cloridrato de bupropiona é administrado com substratos da via CYP2D6 (vide “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 recebendo as doses recomendadas de bupropiona por 10 a 45 dias.

Concentrações plasmáticas máximas de hidroxibupropiona são, aproximadamente, 10 vezes o nível de pico do fármaco no estado estacionário. Os tempos para as concentrações máximas para o eritroidrobupropiona e metabólitos treidrobupropiona são semelhantes aos metabólitos da hidroxibupropiona.

Em humanos, as concentrações plasmáticas do pico de hidroxibupropiona ocorrem cerca de 7 horas após a administração de bupropiona de liberação prolongada.

Em um estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 100 mg duas vezes ao dia, reduziu a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ de bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0 a 44%. Em um segundo estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 600 mg duas vezes por dia, diminui a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ de metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42 e 78%, respectivamente.

Em outro estudo com voluntários saudáveis, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, diminuíram a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ da hidroxibupropiona foram reduzidas em 50% e 31%, respectivamente.

Eliminação

Após administração oral de 200 mg de bupropiona marcada com C14 em humanos, 87% e 10% da dose radiomarcada foram eliminados na urina e nas fezes, respectivamente. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, um dado que está de acordo com o extenso metabolismo da bupropiona. Menos de 10% da dose radiomarcada foi encontrada na urina, como metabólito ativo.

Após administração oral, o clearance médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, 200 litros/hora, 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 cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meias-vidas de eliminação da treidrobupropiona 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.

O revestimento insolúvel do comprimido de liberação prolongada pode permanecer intacto durante o trânsito gastrointestinal e ser eliminado nas fezes.

Pacientes com insuficiência renal

A eliminação da bupropiona e dos seus principais metabólitos pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Em indivíduos com danos renais moderados a graves ou insuficiência renal, a exposição à bupropiona e/ou seus metabólitos foi aumentada.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos não foi estatisticamente diferente em pacientes com cirrose leve a moderada, quando comparada a voluntários sadios. Entretanto, uma variação maior foi observada entre pacientes, individualmente. Em pacientes com cirrose hepática grave, a $C_{máx}$ e a área sob a curva (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 área sob a curva (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 foram aumentadas (aproximadamente duas a quatro vezes), quando comparados aos valores encontrados em voluntários sadios (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Pacientes 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 dos seus metabólitos nestes pacientes. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade a este agente por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada neste grupo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de bupropiona é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula.

A bupropiona é contraindicada em 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 das convulsões é dose-dependente.

É contraindicada a administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou o uso associado de bupropiona dentro de até 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAOs.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de bupropiona não deve ser utilizado concomitantemente com 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 dose-dependente. A incidência de convulsões com o cloridrato de bupropiona em doses maiores que 300 mg/dia é de aproximadamente 0,1%.

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

- histórico de traumatismo craniano;
- tumor no 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 ao aumento do risco de convulsões. Estas incluem abuso de álcool ou sedativos (vide “CONTRAIINDICAÇÕES”), 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 (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem permanecer, mesmo após a suspensão do medicamento. Portanto, um 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 moderada e voluntários saudáveis. 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, e a redução na frequência das doses deve ser considerada em pacientes com cirrose hepática leve a moderada (vide “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 pacientes, a frequência das doses deverá ser reduzida, uma vez que níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados, podendo ocorrer acúmulo da substância numa extensão maior do que a usual (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”, em Características Farmacológicas).

Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados, em virtude da 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 serão posteriormente metabolizados e excretados pelos rins. Portanto, os pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses e/ou frequência reduzidas, uma vez que tanto a bupropiona quanto seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior do que a usual nestes indivíduos. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado em relação às possíveis reações adversas (por exemplo: insônia, boca seca e convulsões), que poderiam indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

Idosos

A experiência clínica com a bupropiona não demonstrou qualquer diferença na tolerabilidade entre pacientes idosos e outros pacientes. Entretanto, a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Por isso, podem necessitar de redução da dosagem e/ou da frequência das doses (vide “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 com desordem depressiva principal e outras desordens psiquiátricas.

Agravamento clínico e risco de suicídio associados a transtornos psiquiátricos

Os pacientes com depressão podem experimentar agravamento dos sintomas depressivos e/ou o aparecimento de ideação e comportamentos suicidas (suicidalidade), quer estejam ou não tomando medicações antidepressivas. Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como há 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 de um ciclo de tratamento ou nas ocasiões de mudança da dose, seja aumento ou diminuição.

Segundo a experiência clínica geral com todos os tratamentos antidepressivos, o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais de recuperação.

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

Além disso, uma meta-análise de ensaios clínicos de medicamentos antidepressivos controlados por placebo em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos mostraram aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados com uso de antidepressivos em comparação ao placebo nos pacientes com menos de 25 anos.

Os pacientes (e as pessoas que cuidam deles) devem ser alertados sobre a necessidade de estarem atentos para qualquer agravamento da doença (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideação/comportamento suicidas ou pensamentos sobre ferir a si mesmos e devem buscar assistência médica imediatamente se esses sintomas surgirem.

Deve-se reconhecer que o início de alguns sintomas neuropsiquiátricos pode estar relacionado tanto com a doença subjacente ou com a terapia medicamentosa (vide “SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS INCLUINDO MANIA E O 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 estes 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 (vide “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

pacientes com histórico de transtorno bipolar sugerem baixo índice de mudança para mania. Antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para determinar se correm risco de apresentar um 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 depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela se o cloridrato de bupropiona for usado nestes pacientes. No entanto, bupropiona demonstrou ser bem tolerada em um estudo para interrupção do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular isquêmica.

Pressão arterial

Em um estudo com indivíduos não deprimidos (incluindo fumantes e não fumantes) com hipertensão de Estágio I não tratada, bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo sobre a pressão arterial. No entanto, relatos espontâneos de aumento da pressão arterial (algumas vezes, severo) foram recebidos (vide “REAÇÕES ADVERSAS”), e o uso concomitante de bupropiona e um Sistema Transdérmico de Nicotina pode resultar em elevações da pressão arterial (vide “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 foi relatada quando a bupropiona é coadministrada com medicamentos conhecidos por estarem associados à síndrome da serotonina, incluindo inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptção da serotonina norepinefrina (IRSNs). Se o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se a observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e aumentos de dose (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

A síndrome da serotonina também foi relatada em casos de superdosagem com bupropiona (vide “SUPERDOSE”).

Efeitos na capacidade de dirigir 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, habilidades cognitivas e motoras. Desta 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.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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/m².

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 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%. 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 autorrelato 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 incluía 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 estatisticamente 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.

Categoria D de risco na gravidez.

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

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.

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/m², 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 maternas tóxicas. Em exposições de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m², nenhum evento adverso foi observado nos descendentes de ratos em que a bupropiona foi administrada antes do acasalamento e durante a gravidez e lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos in vitro indicam que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (vide “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”, em Características Farmacológicas). Deve-se ter cuidado ao administrar cloridrato de bupropiona concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, ticlopidina e clopidogrel.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos in vitro com citocromos P450 humanos têm demonstrado que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores da via CYP2D6. Em um estudo de farmacocinética em humanos, a administração de bupropiona aumentou os níveis plasmáticos da desipramina. Este efeito foi mantido por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. A terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por esta isoenzima (como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada pela dose inferior, segundo a faixa de doses da medicação concomitante. Se o cloridrato de bupropiona for adicionado ao tratamento em pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve ser considerada a redução da dose da medicação original, particularmente para aquelas medicações concomitantes com estreito índice terapêutico (vide “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.

Embora o citalopram (um ISRS) não seja primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona aumentou a $C_{máx}$ e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

Uma vez que a bupropiona é extensamente metabolizada, a coadministração com drogas capazes de induzir o metabolismo (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ritonavir e efavirenz) ou inibi-lo pode afetar sua atividade clínica.

Em uma série de estudos com pacientes saudáveis, ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia, ou 600 mg, duas vezes ao dia) ou ritonavir 100 mg associado a lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia, reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose dependente em aproximadamente 20% a 80%. De modo similar, efavirenz 600 mg, uma vez por dia por duas semanas, reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose-dependente em aproximadamente 55%. Acredita-se que esse efeito do ritonavir, ritonavir associado a lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que estejam recebendo 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 a bupropiona e o álcool, existem raros relatos de eventos adversos neuropsiquiátricos ou redução da tolerância alcoólica em pacientes que fazem uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento. O consumo de álcool durante o tratamento deve ser minimizado ou evitado.

Os dados pós-comercialização mostram uma possível interação farmacodinâmica entre bupropiona e ISRSs e IRSNs resultando em um risco aumentado de síndrome da serotonina (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Dados clínicos limitados sugerem uma alta incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam bupropiona juntamente com levodopa ou amantadina. A administração concomitante de cloridrato de bupropiona em pacientes que tomam levodopa ou amantadina deve ser feita com cautela. O uso concomitante de cloridrato de bupropiona e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

Doses orais múltiplas de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e mostraram apenas um ligeiro aumento na área sob a curva (ASC) de lamotrigina glicuronídeo.

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 saudáveis.

Testes laboratoriais

A bupropiona tem demonstrado interferir em testes usados para detecção de drogas na 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Aspecto do medicamento

Comprimido revestido de liberação prolongada na cor branca, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de cloridrato de bupropiona devem ser engolidos inteiros. Os comprimidos não podem ser partidos, triturados ou mastigados, pois isto pode ocasionar aumento no risco de efeitos adversos, incluindo convulsões.

O cloridrato de bupropiona pode ser administrado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Adultos

A dose diária máxima de cloridrato de bupropiona é 300 mg.

Deve haver um intervalo de pelo menos 24 horas entre doses sucessivas.

Insônia é um efeito adverso muito comum, frequentemente transitório, e pode ser reduzido evitando-se a administração do medicamento próxima ao horário de dormir (contanto que haja o intervalo de, no mínimo, 24 horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, reduzir a dose.

- Tratamento inicial:

A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária, pela manhã. Pacientes que não estão respondendo adequadamente à dose de 150 mg/dia podem se beneficiar com um aumento para a dose adulta usual de 300 mg/dia, administrada pela manhã. A dose diária máxima é de 300 mg, uma vez ao dia. O início da ação da bupropiona foi observado no período de 14 dias após o início do tratamento.

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

Pacientes que estavam em tratamento com cloridrato de bupropiona comprimidos revestidos de liberação lenta:

Quando se altera o tratamento de pacientes de cloridrato de bupropiona comprimidos revestidos de liberação lenta para os comprimidos revestidos de liberação prolongada de cloridrato de bupropiona, deve-se administrar, quando possível, a mesma dose máxima diária.

Os pacientes que estão atualmente sendo tratados com 300 mg/dia de cloridrato de bupropiona comprimidos revestidos de liberação lenta, (por exemplo, 150 mg duas vezes ao dia) podem ter a terapia trocada para 300 mg de cloridrato de bupropiona comprimidos revestidos de liberação prolongada uma vez por dia.

- Terapêutica de manutenção:

Considera-se que episódios agudos de depressão necessitam de seis meses ou mais de tratamento com drogas antidepressivas.

O cloridrato de bupropiona (300 mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até um ano de duração).

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos

Não é indicado o uso do cloridrato de bupropiona em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

Idosos

Uma maior sensibilidade de alguns idosos à bupropiona não pôde ser descartada. Assim, a redução na frequência e/ou na dose pode ser necessária. (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

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

Face à maior variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática leve a moderada, deve ser considerada a redução na frequência da dosagem (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Nestes casos, o cloridrato de bupropiona deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes pacientes, a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Uso em pacientes com insuficiência renal

O tratamento de pacientes com insuficiência renal deve ser iniciado com frequência e/ou dose reduzidas, uma vez que a bupropiona e seus metabólitos ativos podem se acumular nestes pacientes mais que o normal (vide “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 gastrointestinais 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 (vide “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, síncope; 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, ataque de pânico, alopecia.

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 (vide “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;

Musculoesquelético: rigidez muscular/ rabdomiólise e fraqueza muscular;

Sistema nervoso: agressão, coma, suicídio completo, delírio, sonhos anormais, ideias paranoicas, 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram descritos casos de ingestão aguda de doses até 10 vezes maiores que as doses terapêuticas máximas. Além dos eventos descritos no item Reações adversas, a superdosagem tem ocasionado sintomas que incluem sonolência, redução do nível de consciência e alterações ECGs, tais como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do intervalo QRS) e arritmias. Foram relatados alguns casos que resultaram em morte.

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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1819.0249

Registrado por: MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08
Bairro Chácara Assay - CEP: 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 92.265.552/0009-05 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: EMS S/A

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800-600 06 60



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/12/2023.

bula-prof-062932-MUL-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/01/2020	0057071/20-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg ou 300 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90 e 100* e 150* comprimidos revestido de liberação prolongada. *Embalagem hospitalar
26/03/2020	0906862/20-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS</u> Advertências e precauções Reações Adversas Superdose <u>VP</u> O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg ou 300 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90 e 100* e 150* comprimidos revestido de liberação prolongada. *Embalagem hospitalar
14/04/2021	1426799/21-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS <u>VP</u>	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg ou 300 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90 e 100* e 150* comprimidos revestido de liberação prolongada. *Embalagem

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS		hospitalar
15/10/2021	4076998/21-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 150 mg e de 300 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 150* comprimidos. *Embalagem hospitalar
		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/02/2022	0467243/22-1	1959 - GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro(Incorporação de Empresa)	24/04/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 150 mg e 300 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 150* unidades. *Embalagem hospitalar

							III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	
--	--	--	--	--	--	--	----------------------	--------	--