Wellbutrin® SR
cloridrato de bupropiona

I) Identificação do medicamento

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas

Wellbutrin® SR é apresentado na forma de comprimidos revestidos de liberação lenta contendo 150 mg de cloridrato de bupropiona, embalados em cartuchos contendo 30 comprimidos.

Composição

Cada comprimido de **Wellbutrin® SR** contém:

cloridrato de bupropiona.....150mg

Excipientes: q.s.p. .....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, dióxido de titânio, polietilenoglicol, polissorbato 80, corantes azul FD&C nº 2 e vermelho FD&C nº 40 e cera de carnaúba

USO ORAL

USO ADULTO

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

Wellbutrin® SR é um medicamento que contém bupropiona. O mecanismo exato de ação da bupropiona, assim como o de muitos antidepressivos, é desconhecido. Presume-se que o **Wellbutrin® SR** interage com substâncias químicas no cérebro que estão relacionadas com a depressão, chamadas de noradrenalina e dopamina.

Pode ser que você demore a sentir melhor. Algumas vezes leva semanas ou meses, até que o medicamento faça efeito completamente.

Quando começar a se sentir melhor, seu médico pode recomendar que você continue tomando **Wellbutrin® SR**, para prevenir que a depressão retorne.

Por que este medicamento foi indicado?

Wellbutrin® SR é um medicamento usado para tratar depressão.

Riscos do medicamento

Contraindicações

Não use Wellbutrin® SR:

- Se você é alérgico ao **Wellbutrin® SR**, bupropiona ou qualquer outro componente dos comprimidos de **Wellbutrin® SR**.

- Se você foi diagnosticado com epilepsia.

- Se você é um etilista inveterado que parou de beber a pouco tempo ou está tentando parar de beber.

- Se você parou recentemente de usar tranquilizantes ou sedativos ou se você ira parar de usá-los enquanto usa **Wellbutrin® SR**.

- Se você está tomando outros medicamentos que contenham bupropiona, como o Zyban®.

- Se você tem algum distúrbio de alimentação ou já teve (por exemplo: bulimia ou anorexia).

- Se você tem tomado outros medicamentos para depressão ou Mal de Parkinson chamados inibidores da MAO, nos últimos 14 dias.

Se algum dos itens acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® SR.**

Advertências e Precauções

Wellbutrin® SR não é recomendado para pacientes menores de 18 anos. Quando pacientes menores de 18 anos utilizam antidepressivos, há um risco maior de pensamentos e comportamentos suicidas.

Fale com seu médico...

- Se você bebe grandes quantidades de bebidas alcoólicas regularmente.

- Se você tem diabetes, e por isso usa insulina ou comprimidos.

- Se você já teve um ataque epiléptico ou uma convulsão no passado.

- Se você tem um tumor no cérebro.

- Se você tem problemas nos rins ou no fígado.

- Se você teve algum outro problema mental além de depressão.

- Se você já teve um machucado sério na cabeça.

- Se você tem mais de 65 ou menos de 18 anos.

- Se você está grávida ou pretendendo engravidar.

Se algum dos itens acima se aplica a você, fale com seu médico novamente ANTES de tomar **Wellbutrin® SR**. Ele(a) pode recomendar alguma atenção especial ou outro tratamento.

Transtorno bipolar (oscilações extremas de humor)

Se você tem transtorno bipolar, o uso de **Wellbutrin® SR** poderia levar a um episódio desta doença. Contacte o seu médico se isso acontecer com você.

Interações Medicamentosas

Se você está tomando outros medicamentos, ervas ou vitaminas, incluindo produtos que tenha comprado por sua própria conta, avise seu médico. Ele(a) pode alterar sua dose ou sugerir uma mudança nas suas outras medicações.

Se você tem tomado outros medicamentos para depressão chamados de inibidores da MAO nos últimos 14 dias, avise seu médico ANTES de usar **Wellbutrin® SR**.

Alguns medicamentos não devem ser misturados com **Wellbutrin® SR**. Alguns deles podem aumentar as chances de convulsões. Outros medicamentos podem aumentar o risco de outros efeitos colaterais.

Bebidas alcoólicas

Algumas pessoas podem se sentir mais sensíveis ao álcool enquanto usam **Wellbutrin® SR**. Seu médico pode sugerir que você não beba (cerveja, vinho ou destilados) enquanto está sob tratamento com **Wellbutrin® SR** ou que você beba muito pouco. Mas se você tem o costume de beber muito, não pare repentinamente, pois pode ser perigoso. Converse com seu médico sobre isso antes de usar **Wellbutrin® SR**.

Testes laboratoriais

Wellbutrin® SR pode interferir no resultado de alguns testes laboratoriais usados para detectar drogas na urina. Se você for realizar algum teste laboratorial, avise ao seu médico, hospital ou laboratório que está utilizando **Wellbutrin® SR**.

Gravidez e lactação

Se você estiver grávida, ou pensa que pode estar, ou se você está planejando engravidar não tome **Wellbutrin® SR** sem falar com o seu médico. O seu médico irá considerar o benefício para você e o risco para seu bebê de tomar **Wellbutrin® SR** enquanto estiver grávida. Alguns, mas não todos os estudos relataram um aumento no risco de defeitos congênitos, particularmente defeitos cardíacos, em bebês cujas mães estavam tomando **Wellbutrin® SR.** Não se sabe se estes defeitos são devido à utilização de **Wellbutrin® SR**.

Habilidade de dirigir e operar máquinas

Se **Wellbutrin® SR** faz você sentir vertigens ou com a cabeça leve, não dirija ou opere máquinas.

Pode haver um risco maior que o normal de você ter uma convulsão.

- Se você tomar outros medicamentos para depressão ou problemas mentais.

- Se você tomar teofilina para asma ou uma doença pulmonar.

- Se você tomar tramadol, um forte analgésico.

- Se você tem tomado tranquilizantes ou sedativos ou se você irá parar de tomá-los enquanto está usando **Wellbutrin® SR**.

- Se você tomar estimulantes ou outros medicamentos para controlar o peso ou o apetite.

Se algum dos itens acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® SR.**

Pode haver um risco maior que o normal de outros efeitos colaterais...

- Se você tomar outros medicamentos para depressão ou outros problemas mentais.

- Se você tomar medicamentos para tratar Mal de Parkinson (levodopa, amantadina ou orfenadrina).

- Se você tomar medicamentos para epilepsia (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

- Se você tomar ciclofosfamida, isofosfamida ou tamoxifeno, normalmente usadas para tratar câncer.

- Se você tomar ticlopidina ou clopidrogel, normalmente usado para prevenir acidente vascular cerebral (AVC).

- Se você tomar alguns beta-bloqueadores.

- Se tomar medicamentos para arritmia cardíaca.

- Se você usar adesivos de nicotina para parar de fumar.

- Se você tomar ritonavir ou efavirenz, medicamentos para tratar infecção por HIV.

Se algum dos itens acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® SR.**

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento é contraindicado para crianças (abaixo de 18 anos) e idosos (acima de 65 anos).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico e características organolépticas

Comprimido redondo, roxo, biconvexo, revestido e impresso em um dos lados.

Algumas vezes **Wellbutrin® SR** pode estar com um cheiro diferente. Isto é normal, continue a tomar a medicação normalmente.

Posologia

A dose usual recomendada para a maioria dos adultos é de um comprimido de 150 mg por dia.

Seu médico pode aumentar sua dose para 300 mg por dia, caso sua depressão não melhore após várias semanas.

Não tome mais do que um comprimido de uma vez. As doses devem ser tomadas com pelo menos 8 horas de intervalo.

Seu médico pode alterar sua dose:

- se você tem problemas nos rins ou no fígado;

- se você tem mais de 65 anos.

Modo de uso
Engula o comprimido inteiro. Não mastigue ou parta o comprimido.

Sempre use **Wellbutrin® SR** exatamente como seu médico receitou. Essas são doses usuais, mas a recomendação de seu médico é exclusivamente para você.

Somente você e seu médico podem decidir por quanto tempo você deve tomar **Wellbutrin® SR**. Pode ser que demore semanas ou meses até que você observe alguma melhora. Discuta seus sintomas com seu médico regularmente para decidir por quanto tempo você deverá usar **Wellbutrin® SR**. Mesmo quando você começar a se sentir melhor, seu médico pode querer que você continue a usar **Wellbutrin® SR** para prevenir que a depressão volte.

Se você esquecer uma dose, espere e tome a próxima dose no horário normal. Não tome uma dose para substituir a que você esqueceu.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Quais os males que este medicamento pode causar?

A maioria das pessoas que usa este medicamento não relata problemas. Mas como acontece com todos os medicamentos, algumas pessoas podem sentir efeitos colaterais.

Convulsões ou ataques epilépticos
Aproximadamente 1 em cada 1.000 pessoas tomando a dose máxima de **Wellbutrin® SR** está sob risco de ter uma convulsão. A chance de isto acontecer é maior se você tomar uma grande quantidade, se você usar certos medicamentos ou se você já tem propensão a ter convulsões. Se você está preocupado, converse com seu médico.

Se você tiver uma convulsão, avise seu médico assim que possível. Não tome mais comprimidos.

Reações alérgicas
Algumas pessoas podem ter reações alérgicas a **Wellbutrin® SR**, isso inclui:

- placas vermelhas pelo corpo, bolhas ou urticária na pele. Algumas reações alérgicas deste tipo podem precisar de tratamento hospitalar, principalmente se você sentir dor na garganta ou nos olhos;

- chiado no peito ou dificuldade para respirar;

- inchaço das pálpebras, lábios ou língua;

- dor nas juntas ou muscular;

- colapso ou desmaio.

Se você tiver qualquer sinal de reação alérgica contate seu médico imediatamente. Não tome mais comprimidos.

Distúrbios do sono

O efeito colateral mais comum em pessoas que usam **Wellbutrin® SR** é dificuldade para dormir. Se você achar que seu sono está perturbado, tente não tomar **Wellbutrin® SR** próximo da hora de dormir. Se você usa dois comprimidos por dia, tome um logo pela manhã cedo e o outro na parte da tarde. Lembre-se do intervalo de 8 horas entre os comprimidos.

Efeitos muito comuns (afetam 1 a cada 10 pessoas)

- insônia, dor de cabeça,
- boca seca, distúrbios abdominais incluindo enjoo e vômito.

Outros efeitos colaterais comuns (afetam 1 a cada 100 pessoas)

- febre, dor no peito, fraqueza, cansaço

- reações de hipersensibilidade como urticária

- coceira, sudorese, erupção cutânea

- tremores, tontura, mudança no gosto da comida

- sentimento de ansiedade e agitação

- dor abdominal, constipação (prisão de ventre), anorexia, perda de apetite

- aumento na pressão sanguínea, rubor

- zumbido no ouvido, distúrbios da visão

Efeitos colaterais incomuns (afetam menos de 1 a cada 100 pessoas)

- sentimento de depressão

- sentimento de confusão

- batimento cardíaco acelerado

- dificuldade de concentração

- perda de peso

Efeitos colaterais raros (afetam menos de 1 a cada 1.000 pessoas)

- convulsões

Efeitos colaterais muito raros (afetam menos de 1 a cada 10.000 pessoas)

- palpitações, desmaio;

- sentindo-se cansado, irritadiço ou hostil, sentindo-se estranho (despersonalização), percebendo ou acreditando em coisas que não estão realmente ali (alucinações, ilusões), sonhos estranhos, dormência, perda de memória;

- amarelamento da pele ou do branco dos olhos (icterícia), que pode ser causado por um aumento das enzimas do fígado;

- movimentos involuntários, rigidez muscular, espasmos musculares, problemas ao andar ou de coordenação motora;

- reações alérgicas graves (Eritema Multiforme e Síndrome de Steven Johnson), *rash* juntamente com dores articulares e musculares;

- vasodilatação, hipotensão postural

- mudanças nos níveis sanguíneos de açúcar;

- vontade de urinar maior ou menor que o usual.

Reações muito raras que podem aparecer em testes sanguíneos

- aumento nos níveis de enzimas hepáticas

- alterações nos níves glicêmicos.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

Se você ingerir muitos comprimidos pode aumentar as chances de ter uma convulsão ou ataque epiléptico. Procure imediatamente seu médico ou o hospital mais próximo.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura abaixo de 25°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da bupropiona a voluntários sadios, os picos de concentração plasmática são alcançados após aproximadamente 3 horas. A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear após administração crônica de 150 a 300 mg diariamente.

Três estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de liberação lenta são administrados junto com alimentos. Quando administrados após a alimentação, o pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) aumentou em 11%, 16% e 35% nos três estudos. A exposição global à bupropiona (ASC) aumentou em 17%, 17% e 19% nos três estudos.

Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com volume aparente de distribuição de aproximadamente 2.000 L. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treohidrobupropiona às proteínas é mais ou menos a metade da que é 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 amino-álcool, treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona. Estes metabólitos podem ter importância clínica quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona. Os picos das concentrações plasmáticas da hidroxibupropiona e da treohidrobupropiona são alcançados, aproximadamente, 6 horas após a administração de uma única dose de **Wellbutrin® SR**. A eritrohidrobupropiona não pode ser medida no plasma após uma dose única de **Wellbutrin® SR**. 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 treohidroxibupropiona (ver Interações Medicamentosas).

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6 com valores de Ki de 21 e 13.3 µM, respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em um aumento da $C_{máx}$ e da ASC da desipramina de 2 e 5 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 **Wellbutrin® SR** é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver Interações Medicamentosas).

Em animais, a bupropiona demonstrou induzir seu próprio metabolismo após administração "sub-crônica". 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.

Em um estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 100 mg duas vezes ao dia, reduziu a ASC e a $C_{máx}$ de bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ 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, diminuiu a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{máx}$ 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 do que 10% desta dose radiomarcada foi encontrada na urina, como metabólito ativo. Após administração oral, o *clearance* médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, 200 L/h e a meia-vida de eliminação média da bupropiona é de cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação da hidroxibupropiona é de, aproximadamente, 20 horas e a área sob a curva da concentração plasmática da droga versus tempo (ASC), no estado de equilíbrio, é cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meia-vidas de eliminação da treohidrobupropiona e da eritrohidrobupropiona 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 8 dias.

Pacientes com insuficiência renal

A eliminação da bupropiona e seus metabólitos principais pode ser reduzida pelo comprometimento da função renal (ver Advertências e Precauções). Em pacientes com insuficiência renal terminal ou insuficiência renal moderada a grave, a exposição à bupropiona e seus metabólitos estava 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 ASC da bupropiona foram significativamente aumentadas (diferença média de, aproximadamente, 70% e 3 vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários sadios. O tempo de meia-vida também foi aumentado em, aproximadamente, 40%. Para os metabólitos, a $C_{máx}$ média foi menor (em aproximadamente 30 a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30 a 50%), o $T_{máx}$ médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meia-vidas foram aumentadas (aproximadamente 2 a 4 vezes), quando comparados aos valores encontrados em pacientes saudáveis (ver Advertências).

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 um 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 de pacientes.

2. Indicações

Wellbutrin® SR é indicado no tratamento da depressão aguda ou na prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

3. Contraindicações

Wellbutrin® SR é contraindicado em 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 uma alta incidência de convulsões nestes pacientes quando a bupropiona foi administrada. **Wellbutrin® SR** 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 irreversíveis da monoaminoxidase (IMAOs) ou o uso associado de bupropiona dentro de até 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAOs.

Wellbutrin® SR é contraindicado em pacientes em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.

4. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura abaixo de 25ºC.

5. Posologia

Adultos

A dose única máxima de **Wellbutrin® SR** é de 150 mg.
Wellbutrin® SR comprimidos deve ser administrado duas vezes ao dia, com um intervalo no mínimo de 8 horas entre as doses. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não devem ser partidos ou amassados.
Estudos sugerem que a exposição à bupropiona possa ser aumentada quando os comprimidos de liberação lenta são administrados junto com alimentos.

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, oito horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, uma redução na dose.

Tratamento inicial

A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária. 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 como 150 mg duas vezes ao dia. A dose diária máxima é de 300 mg.

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

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

Terapêutica de manutenção

Considera-se que episódios agudos de depressão necessitam de 6 meses ou mais de tratamento com drogas antidepressivas. **Wellbutrin® SR** (300 mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até 1 ano de duração).

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

Não é indicado o uso de **Wellbutrin® SR** em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver Advertências).

A segurança e eficácia do **Wellbutrin® SR** comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Wellbutrin® SR deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Devido à maior variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática leve a moderada, deve ser considerada uma redução na frequência da dosagem (ver Advertências).

Wellbutrin® SR deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes pacientes, a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (ver Advertências).

6. Advertências

Wellbutrin® SR não deve ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos que contenham bupropiona.

Convulsões

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

O risco de convulsão decorrente do uso de bupropiona parece estar fortemente associado a fatores de risco predisponentes. Portanto, **Wellbutrin® SR** deve ser administrado com extrema precaução em pacientes com uma ou mais condições predisponentes que possam baixar o limiar da 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 (ver Contraindicações), diabetes tratado com hipoglicemiantes ou insulina e uso de estimulantes ou produtos anorexígenos.

Wellbutrin® SR deve ser descontinuado e não deve ser reiniciado em pacientes que apresentem convulsão durante o tratamento.

Reações de Hipersensibilidade

Wellbutrin® SR deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar cientes 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, **Wellbutrin® SR** 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 (ver Posologia e Propriedades Farmacocinéticas).

Wellbutrin® SR 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 desta substância numa extensão maior do que a usual (ver Posologia e Propriedades Farmacocinéticas).

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

Insuficiência Renal

Após a passagem pelo fígado a bupropiona é metabolizada e os metabólitos ativos serão 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.

Pacientes 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 a bupropiona não pode ser ignorada, portanto, uma redução da frequência e/ou da dose pode ser necessária. (ver Propriedades Farmacocinéticas).

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

O tratamento com antidepressivos está associado com um aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes com desordem depressiva principal e outras desordens psquiátricas.

Agravamento clínico e risco de suicídio em adultos com 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. Este 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 mudanças da dose, sejam elas aumentos ou diminuições. Segundo a experiência clínica geral com todos os tratamentos antidepressivos, o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais de recuperação.
Os pacientes com um histórico de comportamento e pensamentos suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes que exibem um 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.
Adicionalmente, foi feita uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo que utilizaram drogas antidepressivas em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos. Essa análise demonstrou aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados ao uso de antidepressivos em comparação ao placebo nos pacientes abaixo de 25 anos de idade.

Os pacientes (e as pessoas que cuidam desses pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de estarem atentos para qualquer agravamento de sua doença (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideação/comportamento suicida 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 poderia estar relacionado ao estado subjacente da doença ou à terapia medicamentosa (ver Sintomas neuropsquiátricos incluindo mania e o transtorno bipolar; Reações Adversas).

Deve-se 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 não faziam parte dos sintomas apresentados pelo paciente.

Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e transtorno bipolar.

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

Doença cardiovascular

É limitada a experiência clínica com o uso de bupropiona para tratar a depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela se **Wellbutrin® SR** for usado nesses pacientes. No entanto, bupropiona foi geralmente bem tolerada em estudos para interrupção do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular isquêmica (verem Estudos Clínicos).

Pressão arterial

Em um estudo em indivíduos não-deprimidos (incluindo fumantes e não-fumantes) com hipertensão de Estágio I não-tratada, bupropiona não produziu um efeito estatisticamente significativo sobre a pressão arterial. No entanto, relatos espontâneos de aumento da pressão arterial (algumas vezes severo) foram recebidos (verem Reações Adversas) e o uso concomitante de bupropiona e um Sistema Transdérmico de Nicotina podem resultar em elevações da pressão arterial (ver em Interações Medicamentosas).

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da bupropiona na fertilidade humana. Um estudo de reprodução em ratas não demonstrou evidências de alterações na fertilidade.

Gravidez e lactação

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%.

Em uma análise retrospectiva de caso-controle, utilizando dados do Estudo Nacional de Prevenção de malformações congênitas (*National Birth Defects Prevention Study*), tinham 12.383 casos de recém-nascido e

5.869 recém-nascidos de controle. Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a ocorrência de um defeito de escoamento do trato cardíaco esquerdo na criança e o auto-relato do uso de bupropiona materna no início da gravidez (n = 10; OR ajustado = 2,6 IC 95% 1,2, 5,7). Nenhuma associação foi observada entre o uso de bupropiona materna e qualquer outro tipo de defeito cardíaco ou todas as categorias de defeitos cardíacos combinados.

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

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 **Wellbutrin® SR** não amamentem.

Categoria "D" de risco na gravidez.

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

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, orientação e/ou habilidades cognitivas e motoras. Desta forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que **Wellbutrin® SR** não afetou adversamente seu desempenho.

7. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças

A segurança e eficácia do **Wellbutrin® SR** comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Pessoas com idade avançada (acima de 65 anos)

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 de pacientes.

8. Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 IIB6 (CYP2B6) (ver Propriedades Farmacocinéticas). Deve-se ter cuidado ao administrar **Wellbutrin® SR** concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6 tais como a orfenadrina, ciclofosfamida e isofosfamida, ticlopidina, clopidrogel.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com 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 7 dias após a última dose de bupropiona. Por este motivo, a terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por esta isoenzima (tais como beta-bloqueadores, antiarrítimicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), antidepressivos tricíclicos (TCAs), antipsicóticos) deve ser iniciada pela dose inferior, segundo a faixa de doses da medicação concomitante. Se **Wellbutrin® SR** 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 (ver Propriedades Farmacocinéticas).

Drogas que requerem ativação metabólica pelo CYP2D6, a fim de serem eficazes (por exemplo, tamoxifeno), podem ter uma eficácia reduzida quando administradas concomitantemente com inibidores da CYP2D6, como a bupropiona.

Apesar de o citalopram não ser primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona elevou a $C_{máx}$ 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" (tais como a carbamazepina, o fenobarbital ou a fenitoína) ou inibidores do metabolismo podem afetar sua atividade clínica.

Em uma série de estudos clínicos com voluntários sadios verificou-se que 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%-80%. De modo similar, efavirenz (600 mg uma vez por dia, por duas semanas) reduziu a exposição da bupropiona em aproximadamente 55%. Acredita-se que esse efeito do ritonavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que recebem qualquer uma dessas drogas associadas à bupropiona podem precisar de doses maiores de bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

Mesmo não havendo estudos clínicos que identifiquem interações farmacococinéticas 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.

Recomenda-se cautela na administração de **Wellbutrin® SR** em pacientes recebendo levodopa ou amantadina. Dados clínicos limitados sugerem uma maior incidência de reações adversas neuropsiquiátricas em pacientes recebendo bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina.

O uso concomitante de **Wellbutrin® SR** e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) podem 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 ASC de lamotrigina glicuronídeo.

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

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

9. Reações adversas a medicamentos

Os efeitos indesejáveis são classificadas sob designações de frequência utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1 / 10), comuns (≥ 1 / 100, <1 / 10); incomuns (≥ 1 / 1.000, <1 / 100); raras (≥ 1 / 10.000, <1 / 1.000), muito raras (<1 / 10.000).

Distúrbios do Sistema imune

Comuns: Reações de hipersensibilidade, tais como urticária

Muito raras: reações de hipersensibilidade mais severas incluindo angioedema, dispneia/broncoespasmo e choque anafilático. Artralgia, mialgia e febre associadas *rash* e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia (podendo lembrar a "doença do soro").

Distúrbios do metabolismo e de nutrição

Comuns: anorexia

Incomuns: perda de peso

Muito raras: distúrbios na glicose sanguínea

Distúrbios psiquiátricos

Muito comuns: insonia

Comuns: agitação, ansiedade

Incomuns: depressão, confusão

Muito raras: agressividade, hostilidade, irritabilidade, agitação, alucinações, sonhos incomuns, despersonalização, ilusões, ideação paranoide

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: dor de cabeça

Comuns: tremor, tontura, alterações no paladar

Incomuns: distúrbios de concentração

Raras: convulsões

Muito raras: distonia, ataxia, Parkinsonismo, descoordenação, perda de memória, parestesia, síncope

Distúrbios da Visão

Comuns: distúrbios visuais

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Comuns: zumbidos

Distúrbios cardíacos

Incomuns: taquicardia

Muito raros: palpitações

Distúrbios vasculares

Comuns: aumento da pressão arterial (algumas vezes severa), rubor

Muito raros: vasodilatação, hipotensão postural

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: "secura" na boca, distúrbios gastrintestinais que incluem náuseas e vômitos

Comuns: dor abdominal e constipação

Distúrbios hepatobiliares

Muito raros: elevação das enzimas hepáticas, icterícia e hepatite

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

Comuns: *rash*, prurido e sudorese

Muito raros: eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson

Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Muito raros: espasmos

Distúrbios renais e urinários

Muito raros: aumento da frequência de micção ou retenção urinária

Distúrbios gerais

Comuns: febre, dor no peito, astenia

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em **www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm**, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. Superdose

Além dos eventos descritos no item Reações Adversas, a superdosagem tem ocasionado sintomas que incluem sonolência, redução do nível de consciência e alterações ECG, tais como distúrbios de condução (incluindo prolongamento 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.

Devem ser asseguradas oxigenação e ventilação adequadas. O uso de carvão ativado 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.

11. Armazenagem

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura abaixo de 25ºC.

IV) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0238

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ: 5522

Fabricado por: GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 - Estados Unidos da América

Embalado por: GlaxoSmithKline México S.A. de C.V. - México

Calzada México - Xochimilco nº 4900, Col. San Lorenzo Huipulco, México DF, C.P.14370 – México

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

BL_wellbutSR_comrev_GDS22.IPI10_N_v03

SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33