

Zyban® cloridrato de bupropiona

I) Identificação do medicamento

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas

Zyban® é apresentado na forma de comprimidos de ação prolongada que contêm 150 mg de cloridrato de bupropiona, embalados em cartuchos com 30 ou 60 comprimidos.

Composição

Cada comprimido de **Zyban®** contém:

cloridrato de bupropiona.....150 mg

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 adulto

II) Informações ao paciente

1. Como este medicamento funciona?

Zyban® é um medicamento que contém bupropiona. Reduz a vontade de fumar de pessoas com dependência à nicotina. Seu mecanismo de ação não é igual ao dos tratamentos de reposição de nicotina. Presume-se que **Zyban®** interage com duas substâncias químicas no cérebro, chamadas de noradrenalina e dopamina, que estão relacionadas com dependência e abstinência. Os comprimidos devem ser utilizados juntamente com um Programa de Suporte.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Zyban® foi receitado pelo seu médico para ajudar você a parar de fumar. **Zyban®** demonstrou funcionar bem tanto para fumantes recreativos quanto para aqueles que fumam muito, não importa há quanto tempo ou que já tenham tentado parar de fumar. **Zyban®** também demonstrou funcionar bem em pessoas que apresentam certos tipos de doenças pulmonares e cardíacas que são comuns em fumantes. Em estudos clínicos, um número significativo de pessoas conseguiu ficar livre do cigarro por até 12 meses enquanto tomava **Zyban®**. Para muitos pacientes, **Zyban®** reduziu os sintomas da síndrome de abstinência e a vontade de fumar.

Você precisa começar a usar **Zyban®** enquanto ainda estiver fumando e, junto com seu médico, determinar uma data para interromper o hábito durante a segunda semana após o início do tratamento. Veja o item 4 – “Como devo usar este medicamento?” – para maiores informações.

Zyban® será mais eficiente se você estiver totalmente comprometido a parar de fumar e dispuser de um Programa de Suporte ou Aconselhamento para auxiliá-lo.

Embora a bupropiona também seja usada para tratar a depressão, as informações contidas nesta bula são destinadas especificamente a pacientes que estejam em tratamento para parar de fumar, pois as dosagens e demais instruções são diferentes para aqueles em tratamento de depressão.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Não use Zyban®:

- Se você é alérgico a **Zyban®**, bupropiona ou qualquer outro componente dos comprimidos de **Zyban®**.
- Se você está tomando outros medicamentos que contenham bupropiona.
- Se você recebeu diagnóstico de epilepsia ou de outros transtornos convulsivos.
- Se você tem ou já teve algum distúrbio de alimentação (por exemplo, bulimia ou anorexia).
- Se você é um etilista inveterado que parou de beber há pouco tempo, ou se está tentando parar.
- Se você parou recentemente de tomar tranquilizantes ou sedativos, ou se irá parar de tomá-los enquanto usa **Zyban®**.
- Se nos últimos 14 dias você tomou outros medicamentos para depressão chamados inibidores da MAO.

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

Advertências e Precauções

Fale com seu médico:

- Se você já teve um ataque epilético ou uma convulsão.
- Se você tem um tumor no cérebro.
- Se você tem problemas nos rins ou no fígado.
- Se você ingere grandes quantidades de bebidas alcoólicas regularmente.
- Se você tem diabetes e, em razão disso, usa insulina ou comprimidos.
- 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 pretende engravidar.

Se algum dos itens acima se aplica a você, fale com seu médico novamente antes de tomar **Zyban®**. Ele pode recomendar alguma atenção especial, ou indicar outro tratamento.

Habilidade de dirigir e operar máquinas

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

Bebidas alcoólicas

Algumas pessoas podem se sentir mais sensíveis ao álcool enquanto usam **Zyban®**. Seu médico pode sugerir que você não beba (cerveja, vinho ou destilados) enquanto estiver sob tratamento com **Zyban®**, ou que 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 **Zyban®**.

Interações Medicamentosas

Se você está tomando outros medicamentos, ervas ou vitaminas, incluindo produtos comprados por conta própria, sem indicação de seu médico, avise-o. Ele pode alterar sua dose, ou sugerir uma mudança nas outras medicações.

Certos medicamentos não devem ser misturados com **Zyban®**. Alguns podem aumentar as chances de convulsão, e outros, o risco de mais efeitos colaterais. Alguns exemplos estão na lista abaixo, que não é completa.

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

- Se você tomar outros medicamentos que aumentam as chances de ocorrer convulsão, por exemplo teofilina para asma ou doença pulmonar, ou ainda tramadol, um forte analgésico.
- Se você tem tomado tranquilizantes ou sedativos, ou se for parar de tomá-los enquanto está usando **Zyban®**.
- 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 **Zyban®**.

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

- Se você tomar certos medicamentos para depressão ou outros problemas mentais.
- Se você tomar medicamentos para mal de Parkinson (levodopa, amantadina ou orfenadrina).
- Se você tomar medicamentos para epilepsia (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).
- Se você tomar ciclofosfamida ou isofosfamida, normalmente usadas para o tratamento de câncer.
- Se você tomar ticlopidina ou clopidogrel, normalmente usados para prevenir a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC).
- Se você tomar alguns tipos de betabloqueadores.
- Se você tomar medicamentos para arritmia cardíaca.

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

Tome cuidado com adesivos de nicotina

Não use **Zyban®** e adesivos de nicotina juntos, a menos que seu médico tenha receitado. Se receitou, ele poderá querer verificar sua pressão regularmente, pois o uso de **Zyban®** com adesivos de nicotina pode aumentar a pressão arterial.

Não é perigoso usar **Zyban®** e fumar ao mesmo tempo.

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

Este medicamento é contra-indicado para crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos).

Informe seu médico do aparecimento de reações indesejáveis.

Informe seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico; pode ser perigoso para sua saúde.

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico e características organolépticas

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

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

Posologia

Comece a usar **Zyban®** enquanto ainda estiver fumando. Você deve estabelecer uma data para parar de fumar durante a segunda semana após o início do tratamento. Isso porque o medicamento demora aproximadamente uma semana para atingir os níveis necessários no seu corpo para começar a fazer efeito. Não é perigoso fumar e usar **Zyban®** ao mesmo tempo.

A dose normalmente recomendada (para adultos somente) é:

* Nos 3 primeiros dias, 1 comprimido (150 mg) uma vez ao dia.

* No quarto dia, um comprimido (150 mg) duas vezes ao dia.

Não tome mais do que 1 comprimido de uma vez. As doses devem ser tomadas com pelo menos 8 horas de intervalo.

Sempre tome **Zyban®** exatamente como seu médico receitou. As doses aqui indicadas são as normalmente necessárias, mas seu médico pode personalizar sua prescrição e alterá-las.

Para algumas pessoas, pode-se prescrever 1 comprimido (150 mg) uma vez ao dia durante todo o tratamento, em razão de:

- você ter problemas nos rins ou no fígado;
- você ter mais de 65 anos.

A maioria dos pacientes tomará **Zyban®** por pelo menos 7 semanas. Se você não obtém progresso após 7 semanas, seu médico pode considerar a interrupção do tratamento.

Modo de uso

Engula o comprimido inteiro. Não mastigue nem parta o comprimido.

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

Algumas vezes **Zyban®** pode estar com um cheiro estranho. Isso é normal, continue tomando os comprimidos como antes.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de 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 nem mastigado.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

A maioria das pessoas que usam **Zyban®** não relata problemas. Mas, como acontece com todos os medicamentos, é possível a ocorrência de efeitos colaterais.

Convulsões ou ataques epiléticos

Aproximadamente uma em cada 1.000 pessoas que tomam a dose máxima de **Zyban®** apresenta o risco de uma convulsão. A chance de isso acontecer é maior se você ingerir uma grande quantidade, se associar **Zyban®** ao uso de certos medicamentos ou se já tem propensão a 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 **Zyban®**, como as listadas abaixo:

- placas vermelhas pelo corpo, bolhas ou urticária na pele. Algumas reações alérgicas deste tipo podem demandar 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 **Zyban®** é a dificuldade para dormir. Se você achar que seu sono está perturbado, tente não tomar **Zyban®** perto da hora de dormir. Se usa 2 comprimidos por dia, tome um logo pela manhã e o outro na parte da tarde. Lembre-se do intervalo de no mínimo 8 horas entre eles.

Efeito colateral muito comum (pode afetar mais de 1 pessoa a cada 10)

- Dor de cabeça.

Efeitos colaterais comuns (podem afetar entre 1 e 10 pessoas a cada 100)

- febre, tontura, coceira, sudorese, erupção cutânea, urticária;
- tremores, calafrios;
- sentir-se ansioso, agitado ou com dificuldade de concentração;
- boca seca, dor abdominal, enjôo, vômito, constipação (prisão de ventre), mudança no gosto da comida, perda de apetite;

- mudanças na pressão sanguínea, rubor;
- transtornos visuais.

Efeitos colaterais incomuns (podem afetar menos de 1 pessoa a cada 100)

- dor no peito, fraqueza, cansaço;
- confusão mental;
- batimento cardíaco acelerado;
- zumbido no ouvido.

Efeito colateral raro (pode afetar menos de 1 pessoa a cada 1.000)

- Convulsões.

Efeitos colaterais muito raros (podem afetar menos de 1 pessoa a cada 10.000)

- palpitações, desmaio;
- movimentos involuntários, rigidez muscular, espasmos musculares, problemas ao andar ou de coordenação motora;
- sentir-se inquieto, irritado, hostil, agressivo ou paranóico; sentir-se estranho (despersonalização); perceber ou acreditar em coisas que não são reais (alucinações/delírios), ter sonhos estranhos, dormência, perda de memória;
- amarelamento da pele ou do branco dos olhos (icterícia), aumento das enzimas do fígado, hepatite;
- reações alérgicas graves (ver *Reações Alérgicas*);
- mudanças nos níveis sanguíneos de açúcar;
- vontade de urinar maior ou menor que a usual.

Fale com seu médico ou farmacêutico sobre qualquer problema com efeitos colaterais. Se você sentir algum efeito colateral não mencionado aqui, por favor avise seu médico ou farmacêutico.

Efeitos por parar de fumar

Pessoas que estão parando de fumar são afetadas por efeitos da síndrome de abstinência à nicotina, e efeitos semelhantes foram observados em usuários de **Zyban®**. Isso pode incluir:

- dificuldade de dormir, tremor ou sudorese;
- agitação ou sentimento de depressão (algumas vezes com pensamentos suicidas).

Se você perceber alterações no seu humor que lhe sejam preocupantes, fale com seu médico.

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

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

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura inferior a 25°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

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

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 seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

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

Três estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação prolongada são ingeridos com alimentos. Quando tomados após a alimentação, a C_{max} da bupropiona elevou-se 11%, 16% e 35% nos 3 estudos. A exposição geral (ASC) à bupropiona aumentou 17%, 17% e 19%.

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

Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com volume aparente de distribuição de cerca de 2000 L. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treidrobupropiona às proteínas corresponde a 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 aminoálcool, treidrobupropiona e eritrobupropiona. Tais 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 treidrobupropiona são alcançados cerca de 6 horas após a administração de uma única dose de **Zyban®**. A eritrobupropiona não pode ser medida no plasma após dose única desse medicamento. Os metabólitos ativos são mais tarde 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 (ver *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 μ M, respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em um aumento da C_{max} e da ASC da desipramina de 2 e 5 vezes, respectivamente. Trata-se de um efeito que tende a permanecer por pelo menos 7 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 **Zyban®** é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver *Interações Medicamentosas*).

Após a administração oral de uma dose de 150 mg de bupropiona, não houve diferença na $C_{\text{máx}}$, no tempo de meia-vida, no $T_{\text{máx}}$, na ASC ou no *clearance* da bupropiona ou 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 da bupropiona e hidroxibupropiona em voluntários ou pacientes que receberam as doses recomendadas de bupropiona por 10 a 45 dias.

Em um estudo clínico com pacientes saudáveis, o ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) reduziu a ASC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{\text{máx}}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidos a 0% e 44%. Em um segundo estudo clínico com voluntários saudáveis, o ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) reduziu a ASC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{\text{máx}}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidos a 42% e 78%, respectivamente.

Em outro estudo com pacientes saudáveis, a administração de lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) reduziu a ASC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{\text{máx}}$ da hidroxibupropiona foram reduzidas a 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% 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 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, corresponde a cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meias-vidas de eliminação da treidrobupropiona e da eritrodrobupropiona são mais longas (37 e 33 horas, respectivamente), e os valores da área sob a curva, no estado de equilíbrio, são 8 vezes e 1,6 vez 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 de seus principais metabólitos pode ser reduzida pela função renal comprometida (ver *Advertências*). Em indivíduos com insuficiência renal em fase terminal ou insuficiência renal de moderada a grave, a exposição à bupropiona e seus metabólitos pode ser aumentada.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos não se mostrou estatisticamente diferente em pacientes com cirrose leve a moderada, quando comparada àquela verificada em voluntários saudáveis. Entretanto, nesses pacientes observou-se maior variabilidade na farmacocinética em relação a indivíduos saudáveis. Em pacientes com cirrose hepática grave, a $C_{\text{máx}}$ 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 saudáveis. O tempo de meia-vida também foi aumentado, em aproximadamente 40%. Para os metabólitos, a $C_{\text{máx}}$ média foi menor (aproximadamente 30% a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (aproximadamente 30% a 50%), o $T_{\text{máx}}$ médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meias-vidas foram aumentadas (aproximadamente 2 a 4 vezes), numa comparação realizada com 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 maior acúmulo da bupropiona e dos seus metabólitos nesses pacientes. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade a esse agente, por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas, não pode ser descartada neste grupo de pacientes.

2. Resultados de eficácia

Em estudos clínicos, o tratamento com **Zyban®** reduziu os sintomas da retirada da nicotina quando comparado ao placebo e também demonstrou evidências de redução da vontade de fumar quando comparado ao placebo. [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 à dose de bupropiona e, como resultado, indicou que 300 mg/dia foi a dose mais eficaz. O estudo 405 demonstrou que **Zyban®** foi mais eficaz que o tratamento com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) e que a combinação de bupropiona e um STN foi mais eficaz do que qualquer dos 2 tratamentos sozinhos. O estudo ZYB40017 confirmou a eficácia de **Zyban®** em grande população de fumantes. A primeira medida de eficácia em cada um desses estudos foi a abstinência contínua do fumo por um período de 4 semanas (da semana 4 até o final da semana 7 do tratamento). Essa medida de eficácia é o critério regulatório internacional geralmente aceito para aprovar adjuvantes da cessação tabágica. O estudo 406 demonstrou que pacientes randomizados com **Zyban®** 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 **Zyban®** como ajuda na cessação tabágica em populações de fumantes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e de doença cardiovascular estável. No estudo XYB40014, os indivíduos sofriam ao menos de 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 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 **Zyban®** 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 **Zyban®**, na comparação com o grupo placebo, continuaram abstinentes durante as semanas 4 a 7 do tratamento e até 12 meses, enquanto quase duas vezes mais pacientes com DPOC que receberam **Zyban®** conseguiram abstinência contínua durante as semanas 4 a 7 do tratamento e até os 6 meses em que foram acompanhados, em comparação ao placebo. [5, 6]

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo e randomizado de bupropiona em comprimidos de ação prolongada em fumantes adultos hospitalizados com doença cardiovascular aguda, a bupropiona aumentou os índices de cessação em curto prazo, mas esse benefício não foi maior no 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]

Zyban® é igualmente eficaz em pacientes que já haviam sido submetidos à terapia de reposição de nicotina, ou não, e sua eficácia também foi demonstrada em fumantes que usaram **Zyban®** previamente na tentativa de parar de fumar. Uma análise retrospectiva de um estudo controlado com placebo sugere que **Zyban®** mostra índices de eficácia equivalentes entre fumantes já submetidos a uma terapia de reposição de nicotina e aqueles que nunca o fizeram. Dois estudos (ZYB40003 e ZYB40001) demonstraram a eficácia em longo prazo de **Zyban®** em fumantes que já haviam usado a bupropiona na tentativa de parar de fumar. [7, 8, 9]

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, Hjalmarson 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. Indicações

Zyban® é indicado no tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na cessação tabágica, ou, eventualmente, no tratamento da depressão aguda ou 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 para depressão.

4. Contra-indicações

Zyban® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula. A bupropiona é contra-indicada para pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos ou 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 bupropiona. **Zyban®** não deve ser administrado em pacientes tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência das convulsões é dependente de dose. É contra-indicada a administração concomitante de inibidores da monoaminooxidase (IMAOs) ou o uso associado de bupropiona dentro de até 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAOs.

Zyban® é contra-indicado em pacientes em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.

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

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura inferior a 25°C.

Os comprimidos de **Zyban®** devem ser engolidos inteiros. Não devem, portanto, ser partidos ou mastigados, pois isso pode levar ao aumento do risco de eventos adversos, incluindo convulsões.

6. Posologia

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

Adultos

Tratamento inicial:

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado enquanto o paciente ainda está fumando. 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, administrada diariamente durante 3 dias consecutivos. Na sequência, ela 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 (2 comprimidos).

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

O tratamento deve ser seguido por 7 a 12 semanas.

Se o paciente não apresentar progresso significativo até a sétima semana de tratamento, é improvável que pare de fumar nesta tentativa, e o tratamento deve ser interrompido.

Terapêutica de manutenção:

A avaliação sistemática da bupropiona, 300 mg/dia, para a prevenção da recaída demonstrou que o tratamento, por até 1 ano, foi bem tolerado e eficaz.

Como muitos pacientes que tentam parar de fumar experimentam muitas recaídas, a decisão de continuar o tratamento por períodos maiores que 12 semanas deve ser estudado individualmente, considerando-se os eventuais benefícios para o paciente que deseja abster-se do fumo.

Combinação de tratamento com Zyban® e o Sistema Transdérmico de Nicotina (STN):

A combinação de tratamento com **Zyban®** e o STN pode ser prescrita para a interrupção do hábito de fumar. Não há necessidade de ajuste de dose quando o medicamento é utilizado em associação com Sistemas Transdérmicos de Nicotina (ver *Advertências*). O médico deve ler as informações da bula de ambos antes de indicar sua combinação. Recomenda-se, em pacientes tratados com a combinação de **Zyban®** e STN, o monitoramento da pressão arterial para detectar eventual pico hipertensivo relacionado ao tratamento.

Uso em crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

A segurança e a eficácia de **Zyban®** comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso em idosos

A maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona não pode ser ignorada, portanto uma redução na frequência e/ou na dosagem pode ser requerida (ver *Advertências*).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Zyban® 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*).

Nesses casos, **Zyban®** deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave, nos quais a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (ver *Advertências*).

Uso em pacientes com insuficiência renal

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

7. Advertências

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

Convulsões

A dose recomendada de **Zyban®** não deve ser excedida, uma vez que a bupropiona está associada a um risco de convulsão dependente de dose. A incidência de convulsões com **Zyban®** 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 à presença de fatores predisponentes. Portanto, **Zyban®** 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 do sistema nervoso central;
- histórico de convulsões;
- administração concomitante de medicamentos que baixem o limiar da convulsão.

Além disso, os cuidados devem ser redobrados em circunstâncias clínicas associadas ao aumento do risco de convulsões, as quais incluem abuso de álcool ou sedativos (ver *Contra-Indicações*), diabetes tratado com hipoglicemiantes ou insulina e uso de estimulantes ou produtos anorexígenos.

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

Reações de Hipersensibilidade

Zyban® deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver *Reações Adversas*). Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem persistir, 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, **Zyban®** deve ser usado com cautela 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*).

Zyban® deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Neles, a frequência das doses deverá ser reduzida, uma vez que níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados, com a possibilidade de ocorrência de acúmulo dessa 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 são excretados pelos rins. Portanto, os pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses e/ou frequência reduzidas, uma vez que nesses indivíduos a bupropiona e seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior do que a usual (ver *Propriedades Farmacocinéticas*). O paciente deve ser cuidadosamente monitorado em relação às possíveis reações adversas (por exemplo, insônia, "boca seca" e convulsões), as quais podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

Pacientes idosos

A experiência clínica com a bupropiona não demonstrou nenhuma diferença na tolerabilidade entre pacientes idosos e outros. No entanto, a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Por isso, eles podem necessitar de uma redução das doses e/ou da frequência (ver *Propriedades Farmacocinéticas*).

Sintomas neuropsiquiátricos

Sintomas neuropsiquiátricos foram relatados (ver *Reações Adversas*), e a sintomatologia de mania e psicose foi observada, principalmente em pacientes com histórico de doença psiquiátrica. Além disso, **Zyban®** pode precipitar um episódio de mania em pacientes com transtorno bipolar.

Depressão do humor pode ser um dos sintomas da síndrome de abstinência à nicotina. Depressão, raramente com pensamentos suicidas, foi relatada em pacientes que estavam tentando parar de fumar. Esses sintomas também foram relatados durante o uso de **Zyban®**, geralmente nos primeiros estágios do tratamento.

A bupropiona pode ser indicada para o tratamento da depressão. Foi realizada uma metanálise de um estudo clínico controlado com placebo em que se utilizaram drogas antidepressivas em adultos com transtorno depressivo maior. Esta análise, com pacientes abaixo de 25 anos de idade, demonstrou um aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados ao uso de antidepressivos em comparação a placebo.

Os médicos devem estar cientes da possibilidade de exacerbação dos sintomas depressivos ou de idéias suicidas em pacientes em tratamento com bupropiona, por isso devem alertar e monitorar seus pacientes adequadamente.

Doença cardiovascular

Em geral a bupropiona foi bem tolerada em estudos para cessação tabágica em pacientes com doença cardiovascular isquêmica (ver *Propriedades Farmacodinâmicas e Resultados de Eficácia*).

Em um estudo com indivíduos não deprimidos (incluindo tanto fumantes como não fumantes) com hipertensão de estágio I não tratada, a bupropiona não produziu um efeito estatisticamente significativo na pressão sanguínea. Contudo, houve relatos espontâneos de aumento na pressão sanguínea (algumas vezes grave) (ver *Reações Adversas*). Antes de iniciar um tratamento combinado de bupropiona com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN), o médico deve consultar as informações de prescrição do STN. Se a terapia combinada for adotada, o monitoramento da pressão sanguínea é recomendado para detectar possíveis elevações.

Gravidez e lactação

A segurança do uso da bupropiona na gravidez humana não foi estabelecida.

A administração da bupropiona durante a gravidez deve somente ser considerada se os efeitos benéficos esperados forem maiores que os riscos em potencial.

Em um estudo retrospectivo em que se avaliaram dados secundários de um programa de gerenciamento em saúde ($n = 7.005$ bebês) foram verificados, a frequência de malformações congênitas (2,3%) ou malformações cardiovasculares (1,1%) em bebês de gestantes no primeiro trimestre de gravidez que fizeram uso de bupropiona ($n = 1.213$ bebês) comparado com pacientes que fizeram uso de antidepressivos durante o primeiro trimestre ($n=4743$ bebês; 2,3% de malformações congênitas e 1,1% de malformações cardiovasculares) ou bupropiona usada após o 1º trimestre ($n=1049$ bebês; 2,2% e 1%, respectivamente).

A avaliação de estudos em animais não indica efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação ao desenvolvimento embrionário no curso da gestação ou no desenvolvimento peri e pós-natal. Um estudo de fertilidade em ratas não demonstrou evidências de alteração na fertilidade. 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 **Zyban®** não amamentem no seio.

Categoria "B" de risco na gravidez.

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

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 ou outras habilidades cognitivas. Dessa forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que **Zyban®** não afetou adversamente seu desempenho.

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

Crianças

A segurança e a eficácia de **Zyban®** 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 esse agente, por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas, não pode ser descartada neste grupo de pacientes.

9. Interações medicamentosas

Alterações fisiológicas resultantes da cessação tabágica *per se*, com ou sem tratamento com **Zyban®**, 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 (CYP2B6) (ver *Propriedades Farmacocinéticas*). Deve-se ter cuidado ao administrar **Zyban®** concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, tais como a orfenadrina, a ciclofosfamida, a isofosfamida, a ticlopidina e o 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 7 dias após a última dose de bupropiona. Por esse motivo, deve-se iniciar terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por essa isoenzima (tais como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) com a dose inferior, segundo a faixa terapêutica desta medicação. Se **Zyban®** 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 com estreito índice terapêutico (ver *Propriedades Farmacocinéticas*).

Apesar de o citalopram não ser primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo a bupropiona aumentou o C_{max} e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

Em virtude do extenso metabolismo da bupropiona, a co-administração de agentes reconhecidamente "indutores do metabolismo" (tais como a carbamazepina, o fenobarbital ou a fenitoína) pode afetar sua atividade clínica.

Em uma série de estudos clínicos com pacientes saudáveis, o ritonavir (100 mg duas vezes ao dia, ou 600 mg duas vezes ao dia), ou o ritonavir 100 mg associado ao 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%. Acredita-se que isso ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que estejam recebendo o ritonavir podem precisar de doses maiores de 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 raros relatos 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 tratamento deve ser minimizado ou evitado.

Dados clínicos limitados sugerem maior incidência de reações adversas neuropsiquiátricas em pacientes que recebam bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina. Recomenda-se cautela na administração de **Zyban®** em pacientes que estejam recebendo 1 destes 2 fármacos.

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.

O uso concomitante de **Zyban®** com Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STNs) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

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

10. Reações adversas

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

É importante notar que a cessação tabágica é frequentemente associada com sintomas da síndrome de abstinência da nicotina, alguns dos quais são também reconhecidos como reações adversas associadas a **Zyban®**.

As reações adversas estão organizadas por frequência, e a esse respeito é utilizada a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). Eventos muito comuns, comuns e incomuns foram determinados a partir de estudos clínicos. Reações adversas identificadas através da farmacovigilância pós-comercialização são consideradas muito raras.

Distúrbios do Sistema Imune

Comuns: reações de hipersensibilidade (por exemplo, urticária).

Muito raros: reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispnéia, 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 do Metabolismo e da Nutrição

Comum: anorexia.

Muito raros: transtornos na glicose sanguínea.

Distúrbios Psiquiátricos

Muito comum: insônia.

Comuns: agitação, ansiedade, depressão.

Incomum: confusão mental.

Muito comuns: agressão, hostilidade, irritabilidade, inquietação, alucinações, sonhos estranhos, despersonalização, delírio, paranóia.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: cefaléia.

Comuns: tremor, vertigem, transtornos no paladar, transtornos na concentração.

Raros: convulsões (ver *Advertências*).

Muito raros: distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações na coordenação motora, alterações de memória, parestesias, síncope.

Distúrbios Oculares

Comuns: transtornos na visão.

Distúrbios no Ouvido/Labirinto

Comum: tinido.

Distúrbios Cardíacos

Incomum: taquicardia.

Muito raros: palpitações.

Distúrbios Vasculares

Incomuns: aumento da pressão sanguínea (em alguns casos grave), *flushing* (calor e rubor).

Muito raros: vasodilatação, hipotensão postural.

Distúrbios Gastrointestinais

Muito comuns: boca seca, transtornos gastrointestinais (por exemplo, náusea e vômito).

Comuns: dor abdominal, constipação.

Distúrbios Hepatobiliares

Muito raros: elevação no nível de enzimas hepáticas, icterícia, hepatite.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo

Comuns: *rash*, prurido, sudorese.

Muito raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (veja "*Distúrbios do Sistema Imune*").

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo

Muito raros: contrações musculares involuntárias.

Distúrbios do Sistema Urinário

Muito raro: aumento da frequência de micção ou retenção urinária.

Distúrbios Gerais

Comuns: febre, astenia.

Incomum: dor no peito.

11. 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 do intervalo QRS) e arritmias.

Foram descritos casos de ingestão aguda de doses até 10 vezes maiores que as doses terapêuticas máximas.

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 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.

12. Armazenagem

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura inferior a 25°C.

IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Fabricado por: SmithKline Beecham Corporation

1011 N Arendell Avenue – Zebulon, Carolina do Norte – E.U.A.

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

Miguel Ángel de Quevedo nº 307, Col. Romero de Terreros, C.P. 04310, – México D.F., México

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0025.0105

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

BL_zyban_GDS17_IPI05_v7

Versão: GDS17/IPI05

Data:05/03/2008

**Serviço de Atendimento
ao Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**