

Wellbutrin SR

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação lenta

150mg

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

#### LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

#### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

##### Wellbutrin® SR

cloridrato de bupropiona

##### APRESENTAÇÃO

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

##### USO ORAL

##### USO ADULTO

##### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Wellbutrin® SR contém:

cloridrato de bupropiona.....150 mg

excipientes q.s.p. ....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, hidroxipropilmetylcelulose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, , cera de carnaúba e Opadry YS-1-4845 roxo (hidroxipropilmetylcelulose 3cP, hidroxipropilmetylcelulose 6cP, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, corantes azul FD&C nº 2 e vermelho FD&C nº 40).

#### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

Wellbutrin® SR é indicado no tratamento de doenças depressivas ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

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

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Wellbutrin® SR também demonstrou eficácia antidepressiva comparável aos ISRSs sertralina, fluoxetina e paroxetina em estudos controlados com pacientes, com até 16 semanas de duração. O primeiro deles foi um ensaio em indivíduos adultos comparando Wellbutrin® SR 150 mg-300 mg/dia com sertralina 50 mg-200 mg/dia. Em seguida, dois estudos controlados com placebo de oito semanas de duração, em pacientes adultos, comparando Wellbutrin® SR 150 mg-400 mg/dia com sertralina 50 mg-200 mg/dia; e dois comparando Wellbutrin® SR 150 mg-400 mg/dia com fluoxetina 20 mg-60 mg/dia. Em idosos, um estudo controlado de seis semanas comparou Wellbutrin® SR 100 mg-300 mg/dia com paroxetina 10 mg-40 mg/dia. Em todos os estudos, Wellbutrin® SR e os ISRSs tiveram eficácia semelhante no tratamento de depressão pelas escalas HAM-D, CGI-I e CGI-S. A incidência de disfunção sexual (baseada no critério DSM-IV e medida por entrevistas) foi significativamente maior com os ISRSs fluoxetina e sertralina do que com bupropiona. Adicionalmente, a bupropiona foi associada a menor incidência de sedação quando comparada a todos os ISRSs<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>.

A eficácia de Wellbutrin® SR em prevenir a recaída da depressão foi estabelecida em um estudo de longa duração (52 semanas) em adultos. Pacientes que responderam ao tratamento de oito semanas com Wellbutrin® SR 300 mg/dia foram randomizados para continuar tomando a mesma dosagem de Wellbutrin® SR ou placebo. Os pacientes que continuaram recebendo Wellbutrin® SR experimentaram índices de recaída significativamente menores nas 44 semanas subsequentes, quando comparados àqueles submetidos a placebo. A bupropiona foi bem tolerada durante uma terapia de longo prazo, sem alterações clinicamente significativas nos sinais vitais e com perda de peso modesta, que aumentava quanto maior o peso corporal no início do tratamento<sup>9</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

#### 3. 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

##### - Mecanismo de ação

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

#### Propriedades farmacocinéticas

##### - Absorção

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

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

##### - Distribuição

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

##### - Metabolismo

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

Os picos das concentrações plasmáticas da hidroxibupropiona e da treoidrobupropiona são alcançados, aproximadamente, seis horas após a administração de uma única dose de **Wellbutrin® SR**. A eritroidrobupropiona 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 seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, primariamente pelo CYP2B6 e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treoidroxibupropiona (ver Interações Medicamentosas).

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

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

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

Em outro estudo com voluntários sadios, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) diminuiu 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 eliminadas na urina e nas fezes, respectivamente. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, dado que está de acordo com o extenso metabolismo da bupropiona. Menos de 10% dessa dose radiomarcada foi encontrada na urina como metabólito ativo. Após administração oral, o *clearance* médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, de 200 L/h, e a meia-vida de eliminação média da bupropiona é de cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação da hidroxibupropiona é de, aproximadamente, 20 horas, e a área sob a curva da concentração plasmática da droga *versus* tempo (ASC), no estado de equilíbrio, é de cerca de 17 vezes a da bupropiona. As meias-vidas de eliminação da treoidrobupropiona e da eritroidrobupropiona são mais longas (37 e 33 horas, respectivamente), e os valores da área sob a curva, no estado de equilíbrio, são 8 e 1,6 vezes maiores do que os valores da bupropiona, respectivamente. O estado de equilíbrio para a bupropiona e seus metabólitos é alcançado dentro de oito dias.

##### - Pacientes com insuficiência renal

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

##### - Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da bupropiona e de seus metabólitos ativos não foi estatisticamente diferente em pacientes com cirrose de leve a moderada, em comparação a voluntários sadios. Entretanto, nestes pacientes observou-se uma variabilidade maior na farmacocinética em relação a indivíduos sadios. Em pacientes com cirrose hepática grave, a  $C_{\text{máx}}$  e a ASC da bupropiona foram significativamente aumentadas

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

(diferença média de, aproximadamente, 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários sadios. O tempo de meia-vida também foi aumentado em, aproximadamente, 40%. Para os metabólitos, a  $C_{\text{máx}}$  média foi menor (em aproximadamente 30% a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30% a 50%), o  $T_{\text{máx}}$  médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meias-vidas aumentadas (aproximadamente de duas a quatro vezes), quando comparados aos valores encontrados em voluntários sadios (ver Advertências e Precauções).

#### - Idosos

Estudos farmacocinéticos em idosos têm demonstrado resultados variáveis. Um estudo com dose única revelou parâmetros similares entre idosos e adultos jovens. Outro estudo farmacocinético, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e de seus metabólitos nestes pacientes. A experiência clínica não identificou diferença na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Entretanto, a maior sensibilidade a este agente por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada neste grupo.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Wellbutrin® SR** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula. A bupropiona é contraindicada a pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos e diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nestes pacientes quando a bupropiona foi administrada.

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

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

Categoria D de risco na gravidez.

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

##### Convulsões

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

O risco de convulsão decorrente do uso de bupropiona parece estar fortemente associado à presença de fatores 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. Tais condições incluem:

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

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

**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 de que os sintomas podem permanecer, mesmo após a suspensão do medicamento. Monitoramento clínico adequado deve ser providenciado.

##### Insuficiência hepática

No fígado, a bupropiona é extensamente metabolizada em metabólitos ativos que serão posteriormente metabolizados. Não existe diferença estatisticamente significativa na farmacocinética da bupropiona entre pacientes com cirrose hepática moderada e voluntários sadios. 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. A redução na frequência das doses deve ser considerada em indivíduos com cirrose hepática de leve a moderada (ver Posologia e Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

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

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

##### Insuficiência renal

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

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

#### **Idosos**

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

#### **Crianças e adolescentes menores de 18 anos**

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

#### **Agravamento clínico e risco de suicídio em adultos com transtornos psiquiátricos**

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

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

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

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

Deve-se reconhecer que o início de alguns sintomas neuropsiquiátricos podem estar relacionados tanto com a doença subjacente ou com a terapia medicamentosa (ver Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e transtorno bipolar e Reações Sdversas).

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

#### **Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e transtorno bipolar**

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

#### **Doença cardiovascular**

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

#### **Pressão arterial**

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

#### **Vias de administração inadequadas**

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

#### **Gravidez e lactação**

##### **Fertilidade**

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

#### **Gravidez**

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

A proporção de defeitos cardíacos congênitos observada prospectivamente em gestações com exposição pré-natal à bupropiona no primeiro trimestre no Registro Internacional de Gravidez (International Pregnancy Registry) foi 9/675 (1,3%).

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

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* incluía 7.913 casos de recém-nascidos com defeitos cardíacos e 8.611 controles. Este não encontrou nenhum aumento estatisticamente significativo de defeitos de escoamento do trato cardíaco esquerdo com o uso de bupropiona materna (n = 2; OR ajustado = 0,4, IC 95% 0,1, 1,6). No entanto, uma associação estatisticamente significativa foi observada para os defeitos do septo ventricular (n = 17; ajustado OR = 2,5 IC 95% 1,3, 5,0) após o uso de bupropiona durante o primeiro trimestre.

#### Categoria D de risco na gravidez.

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

#### Lactação

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

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

#### Este medicamento pode causar doping.

#### Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Deve-se ter cuidado ao administrar **Wellbutrin® SR** concomitantemente a drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, tais como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, ticlopidina e clopidogrel.

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

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

Apesar de o citalopram não ser primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona elevou a  $C_{\text{máx}}$  e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

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

Em uma série de estudos clínicos com voluntários saudáveis 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/lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que recebem qualquer uma dessas drogas associadas à bupropiona podem precisar de doses maiores de bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

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

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

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

O uso concomitante de **Wellbutrin® SR** e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

Ensaios sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação prolongada são tomados junto com alimentos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

#### Testes laboratoriais

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

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.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação:

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**Wellbutrin® SR** tem um prazo de validade de 24 meses contados a partir da data de fabricação do produto, impressa na embalagem.

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

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

#### Aspecto 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 do original. Isso não interfere na sua ação terapêutica. Isso é normal, o medicamento pode ser tomado normalmente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

##### Modo de usar

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

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

##### Posologia

###### Adultos

A dose única máxima de **Wellbutrin® SR** é de 150 mg.

**Wellbutrin® SR** comprimidos deve ser administrado duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 8 horas entre as doses.

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

###### - Tratamento inicial

A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária. Pacientes que não respondem adequadamente à dose de 150 mg/dia podem se beneficiar com o 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 começo do tratamento.

O efeito antidepressivo completo de **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 seis meses ou mais de terapia com drogas antidepressivas. **Wellbutrin® SR** (300 mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até um ano de duração).

##### Crianças e adolescentes menores de 18 anos

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

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

##### Idosos

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

##### Pacientes com insuficiência hepática

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

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

##### Pacientes com insuficiência renal

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

**Este medicamento não deve ser partido, triturado ou mastigado.**

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados abaixo fornecem informações sobre as reações adversas, identificadas em estudos clínicos.

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

## Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

### Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta

**Reações comuns (>1/100 e 1<10):** reações de hipersensibilidade, como urticária; anorexia, agitação, ansiedade; tremor, vertigem, transtornos no paladar; transtornos na visão; tinito; aumento da pressão sanguínea (em alguns casos, grave), calor e rubor; dor abdominal, constipação; *Rash*, prurido, sudorese; febre, dor no peito, astenia.

**Reações incomuns (>1/1000 e <1/100):** perda de peso; depressão, confusão mental; taquicardia; distúrbios de concentração.

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

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

#### Dados pós-comercialização

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

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

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

Endócrino:

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

**Gastrointestinal:** esofagite e hepatite;

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

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

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

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

**Sentidos especiais:** tinito e aumento da pressão intraocular.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://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 ECGs, tais como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do intervalo QRS) e arritmias. Foram relatados alguns casos que resultaram em morte.

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

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

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

#### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0238

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue

Zebulon, Carolina do Norte 27597– EUA

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

Calzada México Xochimilco nº4900, Col.San Lorenzo Huipulco, México D.F., C.P.14370

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

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

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

Wellbutrin SR\_com rev\_GDS24\_IPI11\_L0490





---

**Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde**  
**Wellbutrin SR® comprimidos revestidos de liberação lenta**

---

 **SAC**  
Serviço de Atendimento ao Consumidor **GSK**  
**0800 701 22 33**

Wellbutrin XL

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

150mg e 300mg

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin® XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### Wellbutrin® XL

cloridrato de bupropiona

#### APRESENTAÇÕES

Wellbutrin® XL comprimidos revestidos de liberação prolongada contém 150 mg ou 300 mg de cloridrato de bupropiona, apresentados em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos.

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Wellbutrin® XL contém:

cloridrato de bupropiona.....150 mg ou 300 mg

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

Excipientes: álcool polivínico, gliceril behenato, etilcelulose, povidona, macrogol, eudragit L-30 D-55, dióxido de silício, citrato de trietila, álcool etílico, álcool isopropílico, tinta de impressão.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Wellbutrin® XL é indicado no tratamento de episódios depressivos maiores ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a tolerabilidade da Wellbutrin® XL foram examinadas em sete estudos duplo-cegos.

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

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

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

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

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

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

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

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

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

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

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

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas:

##### Mecanismo de Ação

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 dopamínérgicos.

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

#### Propriedades farmacocinéticas:

##### Absorção

Após administração oral da bupropiona a voluntários sadios, os picos de concentração plasmática são alcançados após aproximadamente cinco horas. A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear após administração crônica de 150 a 300 mg, diariamente. Não existem alterações significativas na absorção da bupropiona quando administrada com alimentos.

##### Distribuição

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

##### Metabolismo

A bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona e os isômeros aminoálcool, treiodrobupropiona e eritroidrobupropiona. Estes metabólitos podem ter importância clínica quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona.

A eritroidrobupropiona não pode ser medida no plasma após uma dose única de **Wellbutrin® XL**. 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 treiodroxibupropiona (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  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em aumento da Concentração máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) e da área sob a curva (ASC) da desipramina de duas e cinco vezes, respectivamente. Este efeito tende a permanecer por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. Uma vez que a bupropiona não é metabolizada pela via CYP2D6, a desipramina não afeta a farmacocinética da bupropiona. Recomenda-se cuidado quando **Wellbutrin® XL** é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver Interações Medicamentosas).

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

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

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

Em um estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 100 mg duas vezes ao dia, reduziu a ASC e a  $C_{\text{máx}}$  de bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a  $C_{\text{máx}}$  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, diminui a ASC e a  $C_{\text{máx}}$  da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a  $C_{\text{máx}}$  de metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42 e 78%, respectivamente.

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

Em outro estudo com voluntários saudáveis, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, diminuíram a ASC e a  $C_{\text{máx}}$  da bupropiona em 57%. A ASC e a  $C_{\text{máx}}$  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 de 10% da dose radiomarcada foi encontrada na urina, como metabólito ativo.

Após administração oral, o *clearance* médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, 200 litros/hora, e a meia-vida de eliminação média da bupropiona é de cerca de 20 horas.

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

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

### Pacientes com insuficiência renal

A eliminação da bupropiona e dos seus principais metabólitos pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver Advertências e Precauções). Em indivíduos com danos renais moderados a graves ou insuficiência renal, a exposição à bupropiona e/ou seus metabólitos foi aumentada.

### Pacientes com insuficiência hepática

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

### Pacientes idosos

Estudos farmacocinéticos em idosos têm demonstrado resultados variáveis. Um estudo com dose única revelou parâmetros similares entre idosos e adultos jovens. Outro estudo farmacocinético, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e dos seus metabólitos nestes pacientes. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade a este agente por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada neste grupo.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Wellbutrin® XL** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula. A bupropiona é contraindicada em pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos e diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nestes pacientes quando a bupropiona foi administrada.

**Wellbutrin® XL** não deve ser administrado em pacientes tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência das convulsões é dose-dependente.

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

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

### Categoria D de risco na gravidez.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

### Convulsões

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

## **Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde**

### **Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada**

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

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

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

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

#### **Reações de hipersensibilidade**

**Wellbutrin® XL** deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver Reações Adversas). Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem permanecer, mesmo após a suspensão do medicamento. 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® XL** 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 Modo de Usar e Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).

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

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

#### **Insuficiência renal**

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

#### **Idosos**

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

#### **Crianças e adolescentes menores de 18 anos**

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

#### **Agravamento clínico e risco de suicídio associados a transtornos psiquiátricos**

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

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

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

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

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

Deve-se reconhecer que o início de alguns sintomas neuropsiquiátricos podem estar relacionados tanto com a doença subjacente ou com a terapia medicamentosa (ver Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e o transtorno bipolar, abaixo e Reações Adversas).

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

### **Sintomas neuropsiquiátricos, incluindo mania e transtorno bipolar.**

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

### **Doença cardiovascular**

É limitada a experiência clínica com o uso de bupropiona para tratar depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela se **Wellbutrin® XL** for usado nestes pacientes. No entanto, bupropiona demonstrou ser bem tolerada em um estudo para interrupção do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular isquêmica.

### **Pressão arterial**

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

### **Vias de administração inadequadas**

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

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

### **Fertilidade**

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

### **Gravidez**

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

A proporção de defeitos cardíacos congênitos observada prospectivamente em gestações com exposição pré-natal à bupropiona no primeiro trimestre no Registro Internacional de Gravidez (*International Pregnancy Registry*) foi 9/675 (1,3%).

Um estudo retrospectivo de banco de dados de atendimento que incluiu 7.005 bebês. Segundo esses dados, entre os bebês de mulheres que fizeram uso de bupropiona no primeiro trimestre de gravidez (n=1.213 bebês) a frequência de malformações congênitas foi de 2,3% e a de malformações cardiovasculares de 1,1%. Entre os bebês daquelas que nesse mesmo período de gestação tomaram outros antidepressivos (n=4.743 bebês), as proporções foram as mesmas: 2,3% e 1,1%, respectivamente. Os índices referentes aos bebês cujas mães só usaram bupropiona após o primeiro trimestre de gravidez (n=1.049 bebês) foram de 2,2% e 1%.

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

Uma recente análise de um caso-controle relatado a partir do *Slone Epidemiology Center Birth Defects* 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.

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

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 XL®** não amamentem.

### Categoria D de risco na gravidez.

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

### Lactação

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

### Este medicamento pode causar doping.

### Carcinogenicidade

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

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). Deve-se ter cuidado ao administrar **Wellbutrin® XL** concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida, isofosfamida, triclopidina e clopidogrel.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com citocromos P450 humanos têm demonstrado que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores da via CYP2D6. Em um estudo de farmacocinética em humanos, a administração de bupropiona aumentou os níveis plasmáticos da desipramina. Este efeito foi mantido por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. A terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por esta isoenzima (como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada pela dose inferior, segundo a faixa de doses da medicação concomitante. Se **Wellbutrin® XL** 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, em Características Farmacológicas).

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

Embora o citalopram (um ISRS) não seja primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona aumentou a C<sub>máx</sub> e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

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

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

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

Dados clínicos limitados sugerem uma alta incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam bupropiona juntamente com levodopa ou amantadina. A administração concomitante de **Wellbutrin® XL** em pacientes que tomam levodopa ou amantadina deve ser feita com cautela.

O uso concomitante de **Wellbutrin® XL** e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

Doses orais múltiplas de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e mostraram apenas um ligeiro aumento na área sob a curva (ASC) de lamotrigina glicuronídeo. O uso concomitante de Wellbutrin XL e de Sistema Transdérmico de Nicotina (STD) pode resultar em elevações da pressão sanguínea.

### Testes laboratoriais

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.

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin® XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original e em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### Aspecto físico e características organolépticas

Comprimido redondo, branco-amarelado a amarelo pálido. Algumas vezes Wellbutrin® XL pode estar com um cheiro diferente do original. Isso não altera sua função terapêutica. Isto é normal, logo, o comprimido deve continuar a ser tomado normalmente.

#### Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Wellbutrin® XL pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### Adultos

A dose diária máxima de Wellbutrin® XL é 300 mg.

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

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

#### – Tratamento inicial:

A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária, pela manhã. Pacientes que não estão respondendo adequadamente à dose de 150 mg/dia podem se beneficiar com um aumento para a dose adulta usual de 300 mg/dia, administrada pela manhã. A dose diária máxima é de 300 mg, uma vez ao dia.

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

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

Pacientes que estavam em tratamento com Wellbutrin® SR:

Quando se altera o tratamento de pacientes de Wellbutrin® SR para os comprimidos de Wellbutrin® XL, deve-se administrar, quando possível, a mesma dose máxima diária. Os pacientes que estão atualmente sendo tratados com 300 mg/dia de Wellbutrin® SR (por exemplo, 150 mg duas vezes ao dia) podem ter a terapia trocada para 300 mg de Wellbutrin® XL uma vez por dia.

#### – Terapêutica de manutenção:

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

#### Crianças e adolescentes com menos de 18 anos

Não é indicado o uso de Wellbutrin® XL em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver Advertências e Precauções). A segurança e eficácia do Wellbutrin® XL comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

#### Idosos:

Uma maior sensibilidade de alguns idosos à bupropiona não pode ser descartada. Assim, a redução na frequência e/ou na dose pode ser necessária. (ver Advertências e Precauções).

#### Uso em pacientes com insuficiência hepática

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

Face à maior variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática leve a moderada, deve ser considerada a redução na frequência da dosagem (ver Advertências e Precauções). Nestes casos, Wellbutrin® XL 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 e Precauções).

#### Uso em pacientes com insuficiência renal:

O tratamento de pacientes com insuficiência renal deve ser iniciado com frequência e/ou dose reduzidas, uma vez que a bupropiona e seus metabólitos ativos podem se acumular nestes pacientes mais que o normal. (ver Advertências e Precauções).

**Este medicamento não deve ser partido, triturado ou mastigado.**

# Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

## Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** reações de hipersensibilidade, como urticária, anorexia, agitação, ansiedade, tremor, vertigem, transtornos no paladar, transtornos na visão, tinito, aumento da pressão sanguínea (em alguns casos, grave), calor e rubor, dor abdominal, constipação, *rash* (erupções cutâneas), prurido, sudorese, febre, dores no peito, astenia.

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

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

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

### Dados pós-commercialização

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

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

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

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

**Gastrointestinal:** esofagite e hepatite;

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

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

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

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

**Sentidos especiais:** tinito e aumento da pressão intraocular.

**Atenção:** este é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### 10. SUPERDOSE

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

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

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

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0238

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira  
CRF-RJ Nº 18875

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

Fabricado por: Valeant Pharmaceuticals International, INC

**Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde**  
**Wellbutrin XL® comprimidos revestidos de liberação prolongada**

100 Lifesciences Parkway, Steinbach – Manitoba - Canadá.

Embalado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36, 23843, Bad Oldesloe – Alemanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10

Wellbutrin XL\_com rev\_GDS24\_IPI08\_L0491



## Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
15/08/2013	0677827/13-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2013	0677827/13-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2013	Dizeres Legais <input type="checkbox"/>	VP e VPS	150 mg com rev lib lenta ct bl al/al x 30 150 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 07 150 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 30 300 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 07 300 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 30
11/02/2014	0105981/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/13	0955247122	Alteração nos cuidados de conservação	10/10/13	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento  - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento ?	VP e VPS	150 mg com rev lib lenta ct bl al/al x 30
28/04/2014	0318789/14-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2014	0318789/14-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2014	- Advertências e Precauções  - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	150 mg com rev lib lenta ct bl al/al x 30 150 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 07 150 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 30 300 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 07 300 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 30
25/08/2014	0700421/14-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2014	0700421/14-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2014	O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? <input type="checkbox"/>	VPS	150 mg com rev lib lenta ct bl al/al x 30

10/02/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	<u>VPS</u> Reações Adversas  <u>VP</u> Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	150 mg com rev lib lenta ct bl al/al x 30  150 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 07 150 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 30 300 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 07 300 mg com rev lib prolong ct fr plas opc x 30
------------	---------------	---	------------	---------------	---	------------	--	-------------	---