

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, hipromelose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, cera de carnaúba, água purificada e Opadry YS-1-4845 roxo (hipromelose 3cP, hipromelose 6cP, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, corantes azul FD&C n° 2 e vermelho FD&C n° 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^{1,2}.

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^{3, 4, 5, 6, 7, 8}.

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 tratamento⁹.

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Em um estudo com voluntários saudáveis, 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 saudáveis, 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 lenta são ingeridos com alimentos. Quando os comprimidos foram tomados após a alimentação, a C_{\max} 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 treidrobupropiona às proteínas é aproximadamente metade da observada com a bupropiona.

- Metabolismo

A bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona e os isômeros aminoálcool, treidrobupropiona e eritroidrobupropiona. 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 treidrobupropiona 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 treidrobupropiona (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 μM , respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em aumento da C_{\max} 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 saudáveis, o ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) diminuiu a ASC e a C_{\max} da bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a C_{\max} dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0% e 44%. Em um segundo estudo clínico com voluntários saudáveis, ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) diminuiu a ASC e a C_{\max} da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a C_{\max} dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42% e 78%, respectivamente.

Em outro estudo com voluntários saudáveis, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) diminuiu a ASC e a C_{\max} da bupropiona em 57%. A ASC e a C_{\max} 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 treidrobupropiona e da eritroidrobupropiona são mais longas (37 e 33 horas, respectivamente), e os valores da área sob a curva, no estado de equilíbrio, são 8 e 1,6 vezes maiores do que os valores da bupropiona, respectivamente. O estado de equilíbrio para a bupropiona e seus metabólitos é alcançado dentro de oito dias.

- 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 saudáveis. Entretanto, nestes pacientes observou-se uma variabilidade maior na farmacocinética em relação a indivíduos saudáveis. Em pacientes com cirrose hepática grave, a C_{\max} e a ASC da bupropiona foram significativamente aumentadas (diferença média de, aproximadamente, 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários saudáveis. O tempo de meia-vida também foi aumentado em, aproximadamente, 40%. Para os metabólitos, a C_{\max} média foi menor (em aproximadamente 30% a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30% a 50%), o T_{\max} 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 saudáveis (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 leve a moderada e voluntários saudáveis. Entretanto, os níveis plasmáticos de bupropiona apresentaram maior variabilidade entre pacientes individuais. Portanto, **Wellbutrin® SR** deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática. 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.

Idosos

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

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

O tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes 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 Adversas).

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

Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e transtorno bipolar

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

Doença cardiovascular

É limitada a experiência clínica com o uso de bupropiona para tratar a depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela no uso de 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 em doses de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m².

Gravidez

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

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

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

Em uma análise retrospectiva de caso-controle, utilizando dados do Estudo Nacional de Prevenção de malformações congênitas (*National Birth Defects Prevention Study*), tinham 12.383 casos de recém-nascido e 5.869 recém-nascidos de controle. Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a ocorrência de um defeito de escoamento do trato cardíaco esquerdo na criança e o 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* incluiu 7.913 casos de recém-nascidos com defeitos cardíacos e 8.611 controles. Este não encontrou nenhum aumento estatisticamente significativo de defeitos de escoamento do trato cardíaco esquerdo com o uso de bupropiona materna (n = 2; OR ajustado = 0,4, IC 95% 0,1, 1,6). No entanto, uma associação estatisticamente significativa foi observada para os defeitos do septo ventricular (n = 17; ajustado OR = 2,5 IC 95% 1,3, 5,0) após o uso de bupropiona durante o primeiro trimestre.

Lactação

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

Categoria D de risco na gravidez.

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

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

Este medicamento pode causar doping.

Carcinogênese/mutagênese

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

Toxicologia animal e/ou farmacológica

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

Teratogenicidade

Não há evidências de teratogenicidade em ratos ou coelhos em doses de até 11 e 7 vezes a dose humana máxima recomendada, com base em mg/m², respectivamente (a exposição em altas doses em um dos estudos com ratos, a 300 mg/kg/dia, foi 1,7 vezes a dose humana, com base nos valores de ASC no estado de equilíbrio). Em coelhos, um leve aumento em alterações no esqueleto (aumento da incidência de variação anatômica comum de uma costela torácica acessória e ossificação tardia de falanges) foi observado em doses aproximadamente iguais à dose máxima humana ou superiores, e o peso fetal diminuiu em doses maternas tóxicas. Em exposições de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m², nenhum evento adverso foi observado nos descendentes de ratos em que a bupropiona foi administrada antes do acasalamento e durante a gravidez e lactação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como ocorre com outras substâncias que atuam no sistema nervoso central, a bupropiona pode afetar a capacidade de desenvolver tarefas que requeiram raciocínio 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 IIB6 (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_{máx} e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

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

Em uma série de estudos clínicos com voluntários sadios verificou-se que ritonavir (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. Ensaio sugerem que a exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação lenta são tomados junto com alimentos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas).
A coadministração de digoxina com bupropiona pode diminuir os níveis de digoxina.
A ASC_{0-24h} de digoxina diminuiu 1,6 vezes e o *clearance* renal aumentou 1,8 vezes em um estudo com voluntários saudáveis.

Testes laboratoriais

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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 ($\geq 1/10$): 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; tinnito; 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, hiponatremia; distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações na coordenação motora, alterações de memória, parestesias, síncope; 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; incontinência 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.

Gerai: 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: tinnito e aumento da pressão intraocular.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, 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 N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue

Zebulon, Carolina do Norte 27597– Estados Unidos da América

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

Calzada México Xochimilco n°4900, 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_GDS_27_IPI_14_L0958



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/04/2017.

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Wellbutrin® SR é um medicamento usado para tratar depressão. 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 demais instruções são diferentes para pacientes em tratamento para deixar de fumar.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

Pode ser que você demore a se sentir melhor. Em alguns casos, pode demorar semanas ou meses até que o medicamento faça efeito completamente.

Quando você começar a se sentir melhor, seu médico poderá recomendar que você continue tomando **Wellbutrin® SR** para prevenir o retorno da depressão.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Não use **Wellbutrin® SR** se você:

- é alérgico a **Wellbutrin® SR**, à bupropiona ou a qualquer outro componente do medicamento;
- está tomando outros medicamentos que contenham bupropiona;
- tem menos de 18 anos;
- recebeu diagnóstico de epilepsia ou outros transtornos convulsivos;
- tem ou já teve algum distúrbio de alimentação (por exemplo, bulimia ou anorexia);
- é usuário crônico de álcool que parou de beber há pouco tempo ou está tentando parar;
- parou recentemente de usar tranquilizantes ou sedativos, ou vai parar de tomá-los enquanto usa **Wellbutrin® SR**;

- está tomando ou tomou, nos últimos 14 dias, outros medicamentos para depressão ou doença de Parkinson, chamados inibidores da MAO.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® SR**.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções



Wellbutrin® SR não é indicado para menores de 18 anos, pois não foi adequadamente estudado neste grupo de paciente. Quando menores de 18 anos tomam antidepressivos, eles apresentam um maior risco de pensamentos e comportamentos suicidas.

Fale com seu médico se você:

- já apresentou ou apresenta comportamento ou pensamentos suicidas;
- tem problemas nos rins ou no fígado, pois pode ser necessário um ajuste de dose e monitoramento do tratamento de perto;
- tem ou teve algum outro problema psiquiátrico, além de depressão, pois algumas pessoas podem apresentar alucinações ou delírios;
- tem mais de 65 anos, pois pode ser necessário um ajuste de dose e monitoramento do tratamento de perto;
- está grávida ou pretendendo engravidar.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico ANTES de tomar **Wellbutrin® SR**. Ele pode fazer alguma recomendação especial ou indicar outro tratamento.

Convulsões/ataque epilético

Wellbutrin® SR pode causar convulsões em aproximadamente 1 de 1000 pessoas. Os sintomas do ataque epilético incluem convulsões e perda de consciência. A pessoa pode ficar confusa e não se lembrar do que aconteceu.

Convulsões são mais prováveis de acontecer no caso de alta ingestão de **Wellbutrin® SR**.

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

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

- toma outros medicamentos que aumentam as chances de ter convulsão.
- está tomando tranquilizantes ou sedativos ou for parar de tomá-los enquanto estiver usando **Wellbutrin® SR**.
- toma estimulantes ou outros medicamentos para controlar o peso ou o apetite;
- ingere grandes quantidades de bebidas alcoólicas regularmente;
- tem diabetes, e em razão disso, usa insulina ou comprimidos para reduzir a taxa de açúcar no sangue;
- já teve um trauma grave na cabeça;
- já teve um ataque epilético ou uma convulsão no passado;
- tem um tumor no cérebro.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® SR**.

Pressão sanguínea alta

Algumas pessoas podem ter aumento uma pressão sanguínea que necessita de tratamento. Se você apresenta pressão alta, esta pode piorar. Isto é mais provável de acontecer caso utilize adesivos de nicotina como auxílio para parar de fumar.

Transtorno bipolar (oscilações extremas de humor):

Se você tem transtorno bipolar, **Wellbutrin® SR** pode provocar um episódio desta doença. Procure o seu médico para aconselhamento se isso acontecer com você.

Pensamentos de suicídio ou piora na sua condição

As pessoas que estão deprimidas, às vezes podem ter pensamentos de autoagressão ou suicídio. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para fazer efeito.

Você pode ser mais propenso a pensar assim:

- se você teve já teve anteriormente pensamentos de autoagressão ou suicídio;
- se você tiver menos de 25 anos;

Se você tiver pensamentos de autoagressão ou suicídio, contate o seu médico ou vá a um hospital imediatamente.



Wellbutrin® SR deve ser usado somente por via oral. A inalação de comprimidos triturados ou a injeção do medicamento dissolvido podem afetar a absorção e liberação do medicamento, além do potencial risco de overdose. Foram relatados casos de morte e/ou convulsões quando **Wellbutrin® SR** foi inalado ou injetado.

Habilidade de dirigir e operar máquinas

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

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

Gravidez e lactação

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

Demonstrou-se que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno; portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam sob tratamento com **Wellbutrin® SR** não amamentem.

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

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

Este medicamento pode causar doping.

Pacientes idosos

Acredita-se que alguns idosos possam ser mais sensíveis ao tratamento com **Wellbutrin® SR**. Portanto, seu médico deve avaliar a necessidade de redução na frequência e/ou dose.

Interações Medicamentosas

Se você está tomando outros medicamentos, fitoterápicos (medicamentos à base de 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.

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

Alguns medicamentos não devem ser misturados com **Wellbutrin® SR**, pois podem aumentar as chances de convulsões ou de outros efeitos colaterais.

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

- tomar certos medicamentos para depressão ou outros problemas psiquiátricos.
- tomar medicamentos para tratar Doença de Parkinson (levodopa, amantadina ou orfenadrina).
- tomar medicamentos para epilepsia (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).
- tomar ciclofosfamida, isofosfamida ou tamoxifeno, normalmente usadas para tratar câncer.
- tomar medicamentos para tratar problemas cardíacos ou infarto, como ticlopidina ou clopidogrel.
- tomar alguns tipos de betabloqueadores (medicamento para controlar a pressão arterial).
- tomar medicamentos para arritmia cardíaca.
- tomar ritonavir ou efavirenz, medicamentos para HIV.
- usar adesivos de nicotina para parar de fumar.

Se alguma das situações acima se aplica a você, fale com seu médico imediatamente, ANTES de usar **Wellbutrin® SR**.

A coadministração de **Wellbutrin® SR** com digoxina, utilizada para problemas no coração, pode diminuir os níveis de digoxina.



Bebidas alcoólicas

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

Testes laboratoriais

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação:

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

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.

Aspectos físicos e características organolépticas:

Comprimido redondo, roxo, biconvexo (curvo nos dois lados), revestido e impresso em um dos lados.

Algumas vezes, **Wellbutrin® SR** pode estar com um cheiro diferente do original. Isso não altera sua função terapêutica. Isso é normal, continue a tomar a medicação normalmente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia

A dose usual recomendada para a maioria dos adultos é de 1 (um) comprimido de 150 mg por dia. Seu médico pode aumentar a dose para 300 mg (2 comprimidos) por dia, caso sua depressão não melhore após várias semanas.

Não tome mais que 1 (um) comprimido de uma vez. As doses devem ser tomadas com pelo menos 8 horas de intervalo. Não tome próximo da hora de dormir, pois pode causar dificuldade para dormir.

Seu médico pode alterar sua dose:

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

A dose máxima diária de **Wellbutrin® SR** é de 300 mg ao dia.

Modo de uso:

Engula o comprimido inteiro, de preferência com um pouco de água. Não mastigue nem parta o comprimido.

Sempre use **Wellbutrin® SR** exatamente conforme seu médico receitou. Essas são doses usuais, mas a recomendação de seu médico é exclusivamente para você. Somente você e seu médico podem decidir por quanto tempo você deve tomar **Wellbutrin® SR**. Pode ser que demore semanas ou meses até que você observe alguma melhora. Discuta seus sintomas com seu médico regularmente para decidir por quanto tempo você deverá usar **Wellbutrin® SR**. Mesmo quando você começar a se sentir melhor, seu médico pode recomendar que você continue a usar **Wellbutrin® SR** para prevenir que a depressão volte.

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.

Este medicamento não deve ser partido, triturado ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça uma dose, espere e tome a próxima dose no horário normal. Não tome uma dose para compensar a que você esqueceu. Caso sinta algum sintoma ao esquecer uma dose, converse com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Insônia: o efeito colateral mais comum em pessoas que usam **Wellbutrin® SR** é a dificuldade para dormir. Se você achar que seu sono está alterado, tente não tomar **Wellbutrin® SR** próximo da hora de dormir. Se você usa dois comprimidos por dia, tome um de manhã cedo e o outro na parte da tarde. Lembre-se do intervalo de no mínimo 8 horas entre os comprimidos.
- dores de cabeça, boca seca.
- enjoo, vômito.
-

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas: placas vermelhas pelo corpo, bolhas ou urticária (coceira) na pele. Algumas reações alérgicas desse tipo podem precisar de tratamento hospitalar, principalmente se você sentir dor na garganta ou nos olhos.
- febre, tontura, suor excessivo, calafrios.
- tremores, fraqueza, cansaço, dor no peito.
- sensação de ansiedade, agitação, dor abdominal.
- constipação (Prisão de ventre).
- sensação de mudança no gosto da comida, perda de apetite.
- aumento da pressão sanguínea (que, por vezes, pode ser severa).
- rubor (vermelhidão).
- zumbido no ouvido, alterações visuais.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- perda de peso.
- depressão, confusão, dificuldade de concentração.
- batimento cardíaco acelerado.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- convulsões ou ataques epiléticos: aproximadamente uma em cada 1.000 pessoas que tomam a dose máxima de **Wellbutrin® SR** está sob risco de ter convulsão. A chance de acontecer isso é maior se você tomar uma grande quantidade, associar o uso de certos medicamentos ou já apresenta propensão a ter convulsões. Se você está preocupado, converse com seu médico.
-

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

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas graves, como angioedema (inchaço localizado na pele), falta de ar, dificuldade para respirar e choque anafilático (reação alérgica grave a uma substância e que pode levar à morte).
- dor muscular ou nas juntas (articulações), e febre, em associação com erupções cutâneas e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia.
- movimentos involuntários, rigidez muscular, espasmos (contrações) musculares, problemas ao andar ou de coordenação motora.
- sensação de inquietação, irritação, hostilidade, agressividade, paranoia, sentimento de estranheza em relação a si mesmo (despersonalização), percebendo ou acreditando em coisas que não estão realmente ali (alucinações/delírios).
- sonhos estranhos, formigamento, dormência, perda de memória.
- palpitações.
- mudanças nos níveis de açúcar no sangue, hiponatremia (diminuição de sódio no sangue).
- colapso ou desmaio.
- vasodilatação.
- amarelamento da pele ou do branco dos olhos (icterícia).
- elevação das enzimas do fígado.
- hepatite.

- vontade de urinar maior ou menor que a usual.
- incontinência urinária (perda involuntária da urina)
- inchaço de pálpebras, lábios ou língua.

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: dores nas articulações e músculos, febre com erupções na pele e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro;

Cardiovascular: pressão alta (em alguns casos grave), hipotensão ortostática (queda na pressão sanguínea ao levantar) e alterações nos batimentos cardíacos;

Endócrino: alteração na produção do hormônio antidiurético e alterações no açúcar do sangue;

Digestivo: inflamação no esôfago e hepatite;

Circulatório e linfático: presença de manchas roxas na pele, alteração nos níveis de algumas células do sangue, como células brancas e plaquetas. Alterações na coagulação sanguínea foram observadas quando a bupropiona foi coadministrada com varfarina;

Músculo-esquelético: rigidez, lesão e fraqueza muscular;

Sistema nervoso: agressão, coma, suicídio, delírio, sonhos anormais, ideias paranóicas, parestesia (sensações na pele como formigamento, pressão, frio ou queimação nas mãos, braços, ou pés), inquietação e movimentos involuntários;

Pele: síndrome de Stevens –Johnson, alterações na pele como inchaço e descamação, e coceira;

Sentidos especiais: zumbido no ouvido e aumento da pressão nos olhos.

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

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

Os sintomas que indicam superdosagem são sonolência, redução do nível de consciência e alteração nos batimentos cardíacos.

Tratamento: na ocorrência de superdosagem, a hospitalização é recomendada. O eletrocardiograma 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.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0238

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue

Zebulon, Carolina do Norte 27597– Estados Unidos da América

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

Calzada México Xochimilco n°4900, 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_GDS_27_IPI_14_L0958



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/04/2017.