

tratamento, em pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve ser considerada a redução da dose da medicação original, particularmente para aquelas medicações concomitantes com estreito índice terapêutico (Vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Recomenda-se cautela na administração de cloridrato de bupropiona em pacientes recebendo tanto levodopa quanto amantadina. Dados clínicos limitados sugerem uma maior incidência de reações adversas neuropsiquiátricas em pacientes recebendo bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina.

Em virtude do extenso metabolismo da bupropiona, a co-administração de agentes reconhecidamente "indutores do metabolismo" (tais como a carbamazepina, o fenobarbital ou a fenitoina) pode afetar sua atividade clínica. O uso concomitante de cloridrato de bupropiona e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

REAÇÕES ADVERSAS

. *Gerais*: febre, dor torácica e astenia.

. *Cardiovasculares*: taquicardia, vasodilatação, hipotensão postural, elevação da pressão arterial (severa em alguns casos), "fogacho" e síncope.

. *Sistema nervoso central*: convulsões (Vide item: PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS), insônia, tremor, distúrbios de concentração, cefaléia, tontura, depressão, contusão, alucinações, agitação, ansiedade, irritabilidade, hostilidade e despersonalização.

. *Endócrinas e metabólicas*: anorexia e perda de peso.

. *Gastrointestinais*: "secura" na boca, distúrbios gastrointestinais que incluem náuseas e vômitos, dor abdominal e constipação.

. *Pele/hipersensibilidade*: erupções cutâneas, prurido e sudorese. Reações de hipersensibilidade, variando em gravidade, da urticária até o angioedema, dispnéia/broncoespasmo e, raramente, choque anafilático. Foi descrita a ocorrência de artralgia, mialgia e febre associadas ao eritema (rash) e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia (podendo lembrar a "doença do sorço"). Raramente foram descritos eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson.

. *Órgãos dos sentidos*: "zumbido", distúrbios visuais e alterações do paladar

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Adultos

Tratamento inicial: A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária. O efeito antidepressivo completo do cloridrato de bupropiona pode não ser evidente até depois de algumas semanas de tratamento, assim como acontece com quase todos os antidepressivos. Caso não haja uma resposta adequada a dose de 150 mg/dia por parte do paciente, a dose pode ser aumentada até 300 mg/dia.

A dose única máxima não deve ser maior que 150 mg. Doses de cloridrato de bupropiona maiores que 150 mg/dia devem ser administradas em duas tomadas diárias, com intervalos de pelo menos 8 horas entre elas. Sugere-se evitar doses próximas ao horário de dormir. O aumento de dose para 300 mg/dia só deve ocorrer após um intervalo mínimo de cerca de 6 a 7 dias, empregando a dose de 150 mg/dia.

Terapêutica de manutenção: Considera-se que episódios agudos de depressão requerem 6 meses ou mais de tratamento com drogas anti-depressivas. Cloridrato de bupropiona (300 mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até 1 ano de duração).

Crianças (com menos de 18 anos): A segurança e eficácia de cloridrato de bupropiona em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência hepática: cloridrato de bupropiona deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Devido ao aumento na variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática leve a moderada, deve ser considerada uma redução na frequência da dosagem (Vide item PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS), nestes casos cloridrato de bupropiona deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática severa. Nestes pacientes, a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (Vide item: PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

SUPERDOSAGEM

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 e redução do nível de consciência.

Tratamento: na ocorrência de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado.

Devem ser asseguradas oxigenação e ventilação adequadas. Lavagem gástrica pode ser indicada, se realizada logo após a ingestão. O uso de carvão ativado também é recomendado. Não se conhece nenhum antídoto específico para a bupropiona.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO.

Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

MS - 1.0043.0948

Farm. Resp.: Dr. Sônia Albano Badaró - CRF-SP 19.258



EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.

Av. Ver. José Diriz, 3465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



Eurofarma

0800-704-3876

eurolatende@eurofarma.com.br

www.eurofarma.com.br

209/27-00 (A) - L-226 (12/06)



Bup

cloridrato de bupropiona

Comprimido Revestido de Ação Prolongada

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido, 150 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO

Uso Oral

Composições:

Cada comprimido de cloridrato de bupropiona contém:

cloridrato de bupropiona 150 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose/hidroxipropilmetilcelulose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, polietilenglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Bup (cloridrato de bupropiona) é indicado no tratamento da depressão, quer aguda, quer na profilaxia de sua recidiva. A bupropiona também pode ser utilizada no tratamento da dependência à nicotina (tabagismo).

Cuidados de armazenamento

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

Prazo de validade

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de Bup (cloridrato de bupropiona) é de 24 meses contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez ou se está amamentando, na vigência do tratamento ou após o seu término. O uso de Bup (cloridrato de bupropiona) não é recomendado durante a gravidez e em mulheres que estejam amamentando.

Cuidados de administração

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

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico; somente o médico poderá avaliar a eficácia da terapia. A interrupção do tratamento pode ocasionar a não obtenção dos resultados esperados.

Reações adversas

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: insônia, tremor, dor de cabeça, tontura, agitação, ansiedade ou "boca seca".

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. É desaconselhável a ingestão de álcool durante o tratamento. Bup (cloridrato de bupropiona) não deve ser usado em associação com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona.

Informe ao seu médico se você estiver usando antidepressivos ou qualquer outra terapia para deixar de fumar.

Contra-indicações e precauções

O uso de Bup (cloridrato de bupropiona) é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da formulação, pacientes com história de epilepsia, convulsões, bulimia ou anorexia nervosa. Também está contra-indicado em pacientes que já estejam em uso de bupropiona por outras indicações.

Informe ao seu médico se você tem ou teve convulsões, epilepsia, traumatismo craniano ou qualquer doença ou lesão cerebral.

Capacidade para dirigir veículo e/ou operar máquinas: Os pacientes em tratamento com Bup (cloridrato de bupropiona) devem ter cuidado ao dirigir veículos e/ou operar máquinas, até que estejam certos de que o cloridrato de bupropiona não afeta o seu desempenho. Assim como outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, este medicamento pode afetar o desempenho em atividades que necessitem de habilidade motora ou cognitiva (intelectual).

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Propriedades farmacocinéticas:

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

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 2000L. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treohidrobupropiona às proteínas é cerca da metade do que é observado com a bupropiona.

Metabolismo: a bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona, e os isômeros amino-álcool, treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona. Estes metabólitos podem ter importância clínica, quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona. Os picos das concentrações plasmáticas da hidroxibupropiona e da treohidroxibupropiona são alcançados, aproximadamente, 6 horas após a administração de uma única dose de cloridrato de bupropiona. A eritrohidroxibupropiona não pode ser medida no plasma, após uma dose única de cloridrato de bupropiona. Os metabólitos ativos são posteriormente metabolizados a metabólitos inativos e excretados na urina. Estudos *in vitro* demonstram que a bupropiona é metabolizada aos seus principais metabólitos ativos primariamente pelo CYP2B6, e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treohidroxibupropiona (vide item: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6 com valores de KI de 21 e 13,3mM, respectivamente. Em voluntários que metabolizam extensivamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em um aumento da C_{max} e da AUC da desipramina de 2 e 5 vezes, respectivamente. Este efeito tende a permanecer por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. Uma vez que a bupropiona não é metabolizada pela via CYP2D6, a desipramina não afeta a farmacocinética da bupropiona. Recomenda-se cuidado quando cloridrato de bupropiona é administrado com substratos da via CYP2D6 (vide item: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Em animais, a bupropiona demonstrou induzir seu próprio metabolismo após administração "sub-crônica". Em humanos, não existem evidências de indução enzimática da bupropiona e hidroxibupropiona, em voluntários ou pacientes recebendo as doses recomendadas de bupropiona, por 10 a 45 dias.

Eliminação: após administração oral de 200 mg de bupropiona marcada com C14 em humanos, 87% e 10% da dose radiomarcada foram eliminados na urina e nas fezes, respectivamente. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, um dado que está de acordo com o extenso metabolismo da bupropiona. Menos do que 10% desta dose radiomarcada foi encontrada na urina, como metabólito ativo. Após administração oral, o *clearance* médio aparente da bupropiona é, aproximadamente, 200L/h e a meia-vida de eliminação média da bupropiona é de, aproximadamente, 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, no estado de equilíbrio, é aproximadamente 17 vezes a da bupropiona. As meia-vidas de eliminação da treohidroxibupropiona e da hidroxibupropiona 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 que os valores da bupropiona, respectivamente. O estado de equilíbrio para a bupropiona e seus metabólitos é alcançado dentro de 8 dias.

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética da bupropiona na presença de doenças renais não foi avaliada. A eliminação dos principais metabólitos da bupropiona pode ser alterada pela redução da função renal (vide item: PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

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 saudios. Entretanto, uma variação maior foi observada entre pacientes, individualmente falando. Em pacientes com cirrose hepática severa, a C_{max} e a AUC da bupropiona foram significativamente aumentadas (diferença média de, aproximadamente, 70% e 3 vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários saudios. 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 AUC média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30 a 50%), o T_{max} médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meia-vidas foram aumentadas (aproximadamente 2 a 4 vezes), quando comparados aos valores encontrados em pacientes saudáveis (vide item: PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

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

INDICAÇÕES

Bup (cloridrato de bupropiona) é indicado no tratamento, quer agudo, quer na prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos. Bup (cloridrato de bupropiona) também pode ser usado como adjuvante no tratamento da dependência à nicotina, de acordo com a orientação médica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bup (cloridrato de bupropiona) é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona e/ou a qualquer componente da formulação. A bupropiona é contra-indicada em pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos, e diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada uma alta incidência de convulsões nestes pacientes, quando a bupropiona foi administrada. Bup (cloridrato de bupropiona) não deve ser administrado a pacientes tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência das convulsões é dose-dependente. E contra-indicada 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.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Bup (cloridrato de bupropiona) não deve ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos que contenham bupropiona.

A dose recomendada de cloridrato de bupropiona não deve ser excedida, uma vez que a bupropiona está associada a um risco de convulsão dose-dependente. Até as doses diárias máximas recomendadas (150 mg, duas vezes ao dia), a incidência de convulsões é de, aproximadamente, 0,1% (1/1000).

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

- Histórico de traumatismo cranial
- Tumor no Sistema Nervoso Central
- Histórico de convulsões

· Administração concomitante de medicamentos que abaxiem o limiar da convulsão.

Além disso, cuidados devem ser redobrados em circunstâncias clínicas associadas ao aumento do risco de convulsões. Estas incluem abuso de álcool, retirada brusca de álcool ou sedativos, diabetes tratada com hipoglicemiantes ou insulina e uso de estimulantes ou produtos anoréticos.

Bup (cloridrato de bupropiona) deve ser descontinuado e não está recomendado em pacientes que tenham desenvolvido episódios convulsivos durante o tratamento.

Bup (cloridrato de bupropiona) deve ser descontinuado se os pacientes apresentarem reações anafiláticas ou de hipersensibilidade (exemplos: exantema cutâneo (rash cutâneo), prurido, urticária, edema ou dispnéia), durante o tratamento (vide item: REAÇÕES ADVERSAS).

No figado, a bupropiona é extensamente metabolizada a metabólitos ativos, os quais 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, cloridrato de bupropiona deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática e a redução na frequência das doses deve ser considerada em pacientes com cirrose hepática leve a moderada (vide item: POSOLOGIA E PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Bup (cloridrato de bupropiona) deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática severa. Nestes pacientes, a frequência das doses deverá ser reduzida, uma vez que níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados, assim podendo ocorrer aumento desta substância numa extensão maior que a usual (vide item: POSOLOGIA E PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados devido à possibilidade de efeitos adversos, que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos, tais como insônia, "boca seca" e convulsões. Após a passagem pelo figado, os metabólitos ativos serão metabolizados e excretados pelos rins. Portanto, os pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses reduzidas, uma vez que tanto a bupropiona quanto seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior que a usual, nestes indivíduos. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado frente às possíveis reações adversas (por exemplo: insônia, "boca seca", convulsões), que poderiam indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

Como a farmacologia da bupropiona se assemelha a de alguns outros antidepressivos, há risco de cloridrato de bupropiona precipitar um episódio maniaco, em pacientes com distúrbio bipolar, durante a fase depressiva da doença e de ativar a psicose latente em pacientes suscetíveis. Antes de iniciar a terapia combinada com Sistemas Transdérnicos de Nicotina (STN), os médicos devem consultar a bula do STN. Se a terapia combinada for usada, o monitoramento para tratamento emergencial no caso de elevação da pressão sanguínea deverá ser recomendado.

Gravidez e lactação: a segurança do uso da bupropiona na gravidez humana não foi estabelecida. A avaliação de estudos em animais não indica efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação ao desenvolvimento embrio-fetal, ao curso da gestação ou ao desenvolvimento peri e pós-natal. Um estudo de fertilidade em ratas não demonstrou evidências de alterações na fertilidade. Entretanto, como estudos em animais nem sempre são capazes de prever a resposta em humanos, o uso de cloridrato de bupropiona na gravidez não é recomendado, a menos que o benefício materno seja maior que o risco potencial para o feto. Foi demonstrado que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno; portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam recebendo tratamento com cloridrato de bupropiona não amamentem ao seio.

Dados de segurança pré-clínica: Estudos de oncogenicidade em camundongos e ratos confirmam a ausência de carcinogenicidade nestas espécies. Foram observadas alterações hepáticas em animais; isto reflete a ação de um indutor de enzima hepática. A administração de doses terapêuticas em humanos não demonstrou evidência de qualquer indução enzimática, o que sugere que os achados hepáticos em animais de laboratório têm apenas importância limitada na avaliação do risco da bupropiona.

Pacientes idosos: a experiência clínica com a bupropiona não demonstrou qualquer diferença na tolerabilidade entre pacientes idosos e outros pacientes. Entretanto, a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos não pode ser desconsiderada. Pacientes idosos são mais suscetíveis a apresentar diminuição da função renal e por isso podem necessitar de uma redução da frequência das doses (vide item: PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: Como ocorre com outras substâncias que atuam no Sistema Nervoso Central, a bupropiona pode afetar a capacidade de desenvolver tarefas que requeiram raciocínio, orientação e/ou habilidades cognitivas. Desta forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir veículos e/ou operar máquinas, até que estejam certos de que cloridrato de bupropiona não afetou adversamente sua performance.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450IIB6 (CYP2B6) (vide item: PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Deve-se ter cuidado ao administrar cloridrato de bupropiona concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, tais como orfenadrina, ciclofosfamida e isofosfamida.

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com P450 humanos têm demonstrado que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores da via CYP2D6. Em um estudo de farmacocinética em humanos, a administração de bupropiona aumentou os níveis plasmáticos da desipramina. Este efeito foi mantido por pelo menos 7 dias após a última dose de bupropiona. O uso concomitante de cloridrato de bupropiona com outras drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6 não foi formalmente estudado. Por este motivo, a terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por esta isoenzima (tais como betabloqueadores, antiarrítmicos, SSRIs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada pela dose inferior, segundo a faixa de doses da medicação concomitante. Se cloridrato de bupropiona for adicionado ao