RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

WELLBUTRIN XR 150 mg comprimidos de libertação modificada.
WELLBUTRIN XR 300 mg comprimidos de libertação modificada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 150 mg ou 300 mg de cloridrato de bupropiom.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Comprimido de 150 mg: Comprimido de cor branco cremoso a amarelo pálido, redondo, impresso "GS 5FV 150" com tinta preta numa face e liso na outra.

Comprimido de 300 mg: Comprimido de cor branco cremoso a amarelo pálido, redondo, impresso "GS 5YZ 300" com tinta preta numa face e liso na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

WELLBUTRIN XR é indicado no tratamento de episódios depressivos major.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
A dose inicial recomendada é de 150 mg uma vez por dia. Não foi estabelecida uma dose ótima nos ensaios clínicos. No caso de não se verificarem melhorias após 4 semanas de tratamento com uma dose de 150 mg, esta poderá ser aumentada para 300 mg uma vez por dia. Deverá existir um intervalo de pelo menos 24 horas entre as administrações subsequentes.

O início de ação do bupropiom foi observado 14 dias após o início da terapêutica. Como com todos os antidepressivos o efeito antidepressivo máximo de WELLBUTRIN XR poderá não ser evidente antes de várias semanas de tratamento.

Os doentes com depressão deverão ser tratados durante um período de tempo suficiente, de pelo menos 6 meses, para assegurar o desaparecimento da sintomatologia.

A insónia é um efeito adverso muito frequente que normalmente é transitório. Este efeito poderá ser reduzido evitando tomar o medicamento à hora de deitar (desde que exista um intervalo de pelo menos 24 horas entre administrações).

- Alteração da terapêutica a partir de WELLBUTRIN SR comprimidos:
Quando se altera a terapêutica com comprimidos de libertação prolongada de bupropiom administrados duas vezes por dia, para WELLBUTRIN XR comprimidos, deverá manter-se, quando possível, a mesma dose diária total.

População pediátrica
WELLBUTRIN XR não é indicado para utilização em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4). A segurança e eficácia de WELLBUTRIN XR não foram estabelecidas em doentes com idade inferior a 18 anos.

Idosos
A eficácia em idosos não foi demonstrada claramente. Num ensaio clínico, os idosos seguiram o mesmo regime posológico que os adultos (ver Adultos). Não deverá ser excluída a maior sensibilidade em alguns indivíduos idosos.

Compromisso hepático
WELLBUTRIN XR deverá ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4). Devido à maior variabilidade farmacocinética nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a dose recomendada nestes doentes é de 150 mg uma vez por dia.

Compromisso renal
Uma vez que o bupropiom e os seus metabolitos ativos poderão acumular-se nestes doentes numa extensão maior que o normal, a dose recomendada nestes doentes é de 150 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Modo de administração
Os comprimidos de WELLBUTRIN XR devem ser deglutidos inteiros. Os comprimidos não deverão ser partidos, esmagados ou mastigados, sendo que tal poderá aumentar o risco de efeitos adversos incluindo convulsões.

Os comprimidos de WELLBUTRIN XR podem ser administrados com ou sem alimentos.

Suspensão da terapêutica
Embora não se tenham observado reações de privação (medidas como notificações espontâneas em vez de escalas de classificação) nos ensaios clínicos com WELLBUTRIN XR, poderá considerar-se um período de redução da dose. O bupropiom é um inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolaminas, não se podendo excluir um efeito rebound ou reações de privação.

4.3 Contraindicações

WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao bupropiom ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes que estejam a tomar qualquer outro medicamento que contenha bupropiom, uma vez que a incidência de convulsões é dose-dependente e para evitar sobredosagem.

WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes com doença convulsiva atual ou história de convulsões.
WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes com tumor no sistema nervoso central.

WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes que, em qualquer altura durante o tratamento, interrompam abruptamente o consumo de álcool ou de qualquer medicamento que se saiba associado ao risco de convulsões quando suspenso (em particular benzodiazepinas ou relacionados).

WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes com cirrose hepática grave.

WELLBUTRIN XR está contraindicado em doentes com diagnóstico anterior ou atual de bulimia ou anorexia nervosa.

A utilização concomitante de WELLBUTRIN XR e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) está contraindicada. Deverão decorrer pelo menos 14 dias entre a interrupção da terapêutica com IMAOs irreversíveis e o início do tratamento com WELLBUTRIN XR. Um período de 24 horas é suficiente para os IMAOs reversíveis.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Convulsões
A dose recomendada de comprimidos de libertação modificada de bupropiom não deve ser excedida, uma vez que o bupropiom está associado a risco de convulsões, dose-dependente. A incidência global de convulsões com comprimidos de libertação modificada de bupropiom nos ensaios clínicos, com doses até 450 mg por dia foi de, aproximadamente, 0,1%.

Existe um risco aumentado de ocorrência de convulsões com a utilização de WELLBUTRIN XR na presença de fatores de risco predisponentes que reduzam o limiar de convulsão. Assim, WELLBUTRIN XR deverá ser administrado com precaução em doentes com um ou mais fatores de risco predisponentes a uma redução do limiar de convulsão.

Todos os doentes deverão ser avaliados relativamente aos fatores de risco predisponentes, incluindo:

- Administração concomitante de outros medicamentos que se sabe reduzirem o limiar de convulsão (por ex.: antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedantes)
- Abuso de álcool (ver também secção 4.3)
- História de traumatismo craniano
- Diabetes tratada com hipoglicemiantes ou insulina
- Utilização de produtos estimulantes ou anoréticos.

WELLBUTRIN XR deve ser interrompido e não deve ser reintroduzido em doentes que tenham sofrido uma convulsão durante o tratamento.

Interações (ver secção 4.5)
Os níveis plasmáticos do bupropiom ou dos seus metabolitos poderão ser alterados devido a interações farmacocinéticas, podendo aumentar o potencial para efeitos indesejáveis (por ex.: boca seca, insónia, convulsões). Assim, recomenda-se

precaução quando o bupropiom é administrado em concomitância com medicamentos que possam induzir ou inibir o metabolismo do bupropiom.

O bupropiom inibe a metabolização pelo citocromo P450 2D6. Recomenda-se precaução na administração concomitante de medicamentos metabolizados por esta enzima.

Na literatura, foi demonstrado que os medicamentos que inibem a CYP2D6 podem levar a concentrações reduzidas de endoxifeno, que é o metabolito ativo do tamoxifeno. Assim, o uso de bupropiom, que é um inibidor da CYP2D6, deve ser evitado, sempre que possível, durante o tratamento com tamoxifeno (ver secção 4.5).

Neuropsiquiatria

Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento do estado clínico

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (acontecimentos relacionados com o suicídio). Este risco persiste até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como a melhoria pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes deverão ter uma vigilância mais apertada até que ocorra essa melhoria. É um dado geral da experiência clínica que o risco de suicídio pode aumentar durante a fase inicial da recuperação.

Sabe-se que os doentes com antecedentes de acontecimentos relacionados com o suicídio, ou aqueles que apresentam um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, estão sujeitos a um maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, devendo por isso ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Uma meta-análise de estudos clínicos com antidepressivos, controlados com placebo, em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os doentes (e os seus prestadores de cuidados de saúde) deverão ser alertados sobre a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da situação clínica, pensamentos ou comportamentos relacionados com o suicídio e alterações invulgares de comportamento e procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

Deverá reconhecer-se que o aparecimento de alguns sintomas neuropsiquiátricos poderão estar relacionados quer com a doença subjacente, quer com a terapêutica farmacológica (ver Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e doença bipolar; ver secção 4.8).

Deverá considerar-se a alteração do regime terapêutico, incluindo a possibilidade de suspensão do medicamento, em doentes em que ocorra comportamento/ideação suicida, principalmente se estes sintomas forem graves, de aparecimento repentino, ou não faziam parte dos sintomas apresentados pelo doente.

Sintomas neuropsiquiátricos incluindo mania e doença bipolar

Foram notificados sintomas neuropsiquiátricos (ver secção 4.8). Em particular, foi observada sintomatologia psicótica e maníaca, principalmente em doentes com

antecedentes conhecidos de doença psiquiátrica. Adicionalmente, um episódio depressivo major poderá ser a manifestação inicial de doença bipolar. Acredita-se, de um modo geral (apesar de não estabelecido em ensaios controlados), que tratar um episódio deste tipo com um antidepressivo em monoterapia, poderá aumentar a probabilidade de ocorrência de um episódio maníaco/misto em doentes em risco de doença bipolar. Dados clínicos limitados da utilização do bupropiom em combinação com estabilizadores de humor em doentes com antecedentes de doença bipolar, sugerem uma taxa reduzida de alteração para mania. Antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os doentes deverão ser adequadamente avaliados para determinar se estão em risco de doença bipolar; essa avaliação deverá incluir a história psiquiátrica detalhada, incluindo a história familiar de suicídio, doença bipolar e depressão.

Dados de experimentação em animais sugerem um potencial para o uso abusivo. Contudo, estudos sobre a tendência para o abuso no ser humano e a vasta experiência clínica, demonstram que o bupropiom tem um baixo potencial para induzir o seu uso abusivo.

A experiência clínica com bupropiom em doentes a receber terapêutica electroconvulsivante (TEC) é limitada. Recomenda-se precaução em doentes a receber TEC concomitantemente com o tratamento com bupropiom.

Hipersensibilidade
WELLBUTRIN XR deverá ser imediatamente interrompido caso os doentes apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento. Os médicos deverão ter conhecimento de que os sintomas podem progredir ou recorrer após interrupção do tratamento com WELLBUTRIN XR, pelo que deverão garantir que o tratamento sintomático é administrado durante um período de tempo adequado (pelo menos uma semana). Os sintomas incluem habitualmente erupção cutânea, prurido, urticária ou dor torácica, bem como reações mais graves as quais podem incluir edema angioneurótico, dispneia/broncospasmo, choque anafilático, eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson. Foram também notificadas artralgia, mialgia e febre associadas às erupções cutâneas e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes, os sintomas melhoraram e resolveram-se com o tempo após interrupção do bupropiom e início de tratamento com um anti-histamínico ou corticosteroide.

Doença cardiovascular
A experiência clínica relativa à utilização de bupropiom no tratamento da depressão em doentes com doença cardiovascular é limitada. Recomenda-se precaução quando o bupropiom é utilizado nestes doentes. No entanto, em estudos de cessação tabágica realizados em doentes com doença cardiovascular isquémica, o bupropiom foi geralmente bem tolerado (ver secção 5.1).

Pressão arterial
O bupropiom demonstrou não induzir aumentos significativos na pressão arterial de doentes não-deprimidos com hipertensão estadio I. No entanto, na prática clínica, foi notificada hipertensão em doentes a receber bupropiom, que nalguns casos pode ser grave (ver secção 4.8) e requerer tratamento imediato. Esta ocorrência foi observada em doentes com e sem antecedentes de hipertensão.

Deverá medir-se o valor basal da pressão arterial no início do tratamento com subsequente monitorização, especialmente em doentes com antecedentes de

hipertensão. Deverá ser considerada a suspensão de WELLBUTRIN XR se for observado um aumento clinicamente significativo da pressão arterial.

A utilização de bupropiom em associação com sistemas transdérmicos de nicotina poderá resultar num aumento da pressão arterial.

Síndrome de Brugada
O bupropiom pode desencadear síndrome de Brugada, uma doença hereditária rara do canal de sódio cardíaco com alterações características no ECG (elevação do segmento ST e anormalidades da onda T nas derivações precordiais direitas), o que pode levar a paragem cardíaca e/ou morte súbita. É aconselhada precaução em doentes com síndrome de Brugada ou fatores de risco como história familiar de paragem cardíaca ou morte súbita.

População especial de doentes População pediátrica – O tratamento com antidepressivos está associado a um aumento do risco de comportamentos e pensamentos suicidas em crianças e adolescentes com perturbação depressiva major e outras perturbações do foro psiquiátrico.

Compromisso hepático – O bupropiom é extensamente metabolizado no fígado a metabolitos ativos, que são posteriormente metabolizados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na farmacocinética do bupropiom em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada, comparativamente a voluntários saudáveis, no entanto, os níveis plasmáticos do bupropiom mostraram uma elevada variabilidade interindividual. Por conseguinte, recomenda-se precaução na utilização de WELLBUTRIN XR em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.2).

Todos os doentes com compromisso hepático deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis (por ex.: insónia, boca seca, convulsões) que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos.

Compromisso renal – O bupropiom é principalmente excretado pela urina, tal como os seus metabolitos.
Por este motivo, em doentes com compromisso renal, o bupropiom e os seus metabolitos ativos poderão acumular-se em maior extensão que o normal. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis (por ex.: insónia, boca seca, convulsões) que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos (ver secção 4.2).

Idosos - A eficácia em idosos não foi demonstrada claramente. Num ensaio clínico, os idosos seguiram o mesmo regime posológico que os adultos (ver secções 4.2 Adultos e 5.2). Não deverá ser excluída a maior sensibilidade em alguns indivíduos idosos.

Interferência com os testes à urina
Tendo uma estrutura química idêntica à da anfetamina, o bupropiom interfere com o ensaio usado nalguns rastreios de deteção rápida de fármacos na urina, o que pode resultar em leituras falso positivas, particularmente para as anfetaminas. Um resultado positivo deve geralmente ser confirmado por um método mais específico.~

Vias de administração inapropriadas

WELLBUTRIN XR destina-se apenas a utilização por via oral. Tem sido notificada a inalação de comprimidos esmagados ou a injeção de bupropiom dissolvido o que pode levar a uma libertação rápida, a uma absorção mais rápida e a uma potencial sobredosagem. Foram notificadas convulsões e/ou casos de morte quando o bupropiom tem sido administrado por via intranasal ou por injeção parentérica.

Síndrome serotoninérgica
Existiram notificações de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, quando WELLBUTRIN XR é administrado concomitantemente com um agente serotoninérgico, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver secção 4.5). Se o tratamento concomitante com outro agente serotoninérgico for clinicamente necessário, é aconselhável a observação adequada do doente, em particular durante o início do tratamento e durante o aumento das doses.

Síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças do estado mental (ex. agitação, alucinações e coma), instabilidade neurovegetativa (ex. taquicardia, tensão arterial lábil, hipertemia), anormalidades neuromusculares (ex. hiperrreflexia, descoordenação, rigidez muscular), e/ou sintomas gastrointestinais (ex. náusea, vómitos, diarreia). Se existem suspeitas de síndrome serotoninérgica, a redução da dose ou a descontinuação da terapia deve ser considerada dependendo da severidade dos sintomas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dado que os inibidores da monoaminoxidase A e B também estimulam as vias catecolaminérgicas por mecanismos diferentes do bupropiom, está contraindicada a administração concomitante de WELLBUTRIN XR com inibidores da monoaninoxidase (IMAO's) (ver secção 4.3), uma vez que há uma probabilidade aumentada de reações adversas resultante da sua administração concomitante. Deverão decorrer, pelo menos 14 dias entre a suspensão de IMAO's irreversíveis e o início do tratamento com WELLBUTRIN XR. Para os IMAO's reversíveis é suficiente um período de 24 horas.

Efeito do bupropiom noutros medicamentos
Embora não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, o bupropiom e o seu principal metabolito, hidroxibupropiom, inibem a via da CYP2D6. A administração concomitante de bupropiom e desipramina a voluntários saudáveis, que se sabe serem metabolizadores extensos da isoenzima CYP2D6, resultou num grande aumento (2 a 5 vezes) da Cmax e AUC da desipramina. A inibição da CYP2D6 manteve-se, pelo menos, durante 7 dias após a última administração de bupropiom.

A terapêutica concomitante com medicamentos de estreito índice terapêutico, predominantemente metabolizados pela CYP2D6, deve ser iniciada pela dose terapêutica mais baixa do medicamento concomitante. Tais medicamentos incluem certos antidepressivos (por ex.: desipramina, imipramina), antipsicóticos (por ex.: risperidona, tioridazina), bloqueantes beta (por ex.: metoprolol), inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs) e antiarrítmicos Tipo 1C (por ex.: propafenona, flecainida). Se WELLBUTRIN XR for adicionado a um esquema terapêutico que já inclua algum destes medicamentos, deve considerar-se a necessidade de redução da dose do medicamento inicial. Nestes casos, o benefício esperado do tratamento com WELLBUTRIN XR deverá ser cuidadosamente ponderado relativamente aos potenciais riscos.

Existiram notificações de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, quando WELLBUTRIN XR é administrado concomitantemente com um agente serotoninérgico, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver secção 4.4).

Os medicamentos que necessitam de ativação metabólica pela CYP2D6 para serem eficazes (e.x. tamoxifeno), podem apresentar eficácia reduzida quando administrados concomitantemente com inibidores da CYP2D6 tais como o bupropiom (ver secção 4.4).

Embora o citalopram (um SSRI) não seja predominantemente metabolizado pela isoenzima CYP2D6, num estudo, o bupropiom aumentou a Cmax e a AUC do citalopram em 30% e 40%, respetivamente.
A administração concomitante de digoxina com bupropiom pode reduzir os níveis de digoxina. A AUC 0-24h da digoxina foi reduzida e a depuração renal aumentada em voluntários saudáveis, com base numa comparação de estudo cruzado. Os médicos devem estar alerta para o facto de os níveis de digoxina poderem aumentar na descontinuação do bupropiom e o doente deve ser monitorizado para possível toxicidade à digoxina.

Efeito de outros medicamentos no bupropiom
O bupropiom é metabolizado no seu principal metabolito ativo, hidroxibupropiom, principalmente pelo citocromo P450 CYP2B6 (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos que possam afetar o metabolismo do bupropiom pela isoenzima CYP2B6 (por ex. substractos da CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inibidores da CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos do bupropiom e numa diminuição dos níveis do metabolito ativo, hidroxibupropiom. As consequências clínicas da inibição do metabolismo do bupropiom pela enzima CYP2B6, e as alterações consequentes na razão bupropiom-hidroxibupropiom, são atualmente desconhecidas.

Uma vez que o bupropiom é extensamente metabolizado, deve ter-se especial cuidado quando o bupropiom é administrado concomitantemente com indutores do metabolismo (por ex.: carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz) ou inibidores do metabolismo (por ex.: valproato), dado que podem afetar a sua eficácia clínica e segurança.

Numa série de estudos em voluntários saudáveis, o ritonavir (100 mg duas vezes por dia ou 600 mg duas vezes por dia) ou ritonavir 100 mg mais lopinavir 400 mg, duas vezes por dia, reduziu a exposição do bupropiom e dos seus metabolitos principais de uma forma dose-dependente em aproximadamente 20 a 80% (ver secção 5.2). De igual forma, 600 mg de efavirenz, uma vez por dia, durante duas semanas reduziram a exposição do bupropiom em aproximadamente 55% em voluntários saudáveis. As consequências clínicas da exposição reduzida não são claras, mas podem incluir eficácia reduzida no tratamento da depressão major. Os doentes tratados com qualquer um destes medicamentos e bupropiom poderão necessitar de um aumento da dose de bupropiom, no entanto a dose máxima recomendada de bupropiom não deverá ser excedida.

Outras interações
Recomenda-se precaução na administração de WELLBUTRIN XR a doentes em tratamento concomitante com levodopa ou amantadina. Dados clínicos limitados sugerem uma maior incidência de efeitos indesejáveis (por ex.: náuseas, vómitos e

efeitos do foro neuropsiquiátrico, ver secção 4.8) nos doentes em tratamento com bupropiom concomitantemente com levodopa ou amantadina.

Apesar dos dados clínicos não indicarem uma interação farmacocinética entre o bupropiom e o álcool, existiram notificações raras de efeitos adversos neuropsiquiátricos ou tolerância reduzida ao álcool, em doentes que consumiram álcool durante o tratamento com bupropiom. O consumo de álcool durante o tratamento com WELLBUTRIN XR deve ser minimizado ou evitado.

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com o bupropiom e a administração concomitante de benzodiazepinas. Tendo em consideração as vias metabólicas in vitro, não existem bases para que ocorra este tipo de interação. Após a administração concomitante do bupropiom com o diazepam em voluntários saudáveis, verificou-se uma sedação inferior comparativamente à administração isolada de diazepam.
Não foi efetuada uma avaliação sistemática da administração concomitante de bupropiom e antidepressivos (diferentes da desipramina e citalopram), benzodiazepinas (diferentes do diazepam) ou neurolépticos. A experiência clínica com preparações de hipericão também é limitada.
A administração concomitante de WELLBUTRIN XR e sistemas transdérmicos de nicotina (STN) pode originar um aumento da pressão arterial.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Alguns estudos epidemiológicos de resultados na gravidez, após exposição materna ao bupropiom durante o primeiro trimestre, mostraram uma associação com risco acrescido de determinadas malformações congénitas cardiovasculares, principalmente defeitos septais ventriculares e defeitos cardíacos de escoamento esquerdo. Estes resultados não são consistentes entre estudos. Os estudos em animais não demonstram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). WELLBUTRIN XR não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com bupropiom e tratamentos alternativos não sejam uma opção.

Amamentação
O bupropiom e os seus metabolitos são excretados no leite materno. A decisão de interromper a amamentação ou a terapêutica com WELLBUTRIN XR deverá ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para o recém-nascido/lactente e o benefício da terapêutica com WELLBUTRIN XR para a mãe.

Fertilidade
Não existem dados sobre o efeito do bupropiom na fertilidade humana. Um estudo de reprodução em ratos não revelou qualquer evidência de compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como outros fármacos com ação sobre o sistema nervoso central, o bupropiom poderá afetar a capacidade de realizar tarefas que requeiram discernimento ou destreza motora e cognitiva. Recomenda-se, portanto, precaução antes de conduzir ou utilizar máquinas até que o doente se assegure que WELLBUTRIN XR não influencia negativamente o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Descrevem-se seguidamente os efeitos indesejáveis observados na experiência clínica, classificados por incidência e classes de sistemas de órgãos.

Os efeitos indesejáveis estão classificados pela frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático	**Desconhecido**	**Anemia, leucopenia e trombocitopenia**
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Reações de hipersensibilidade tais como urticária
	Muito raros	Reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo edema angioneurótico, dispneia/broncospasmo e choque anafilático. Foram também notificadas artralgia, mialgia e febre associadas a erupções cutâneas e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Anorexia
	Pouco frequentes	Perda de peso
	Muito raros	Alterações da glicemia
	Desconhecido	Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia (ver secção 4.2)
	Frequentes	Agitação, ansiedade
	Pouco frequentes	Depressão (ver secção 4.4), confusão
	Muito raros	Agressão, hostilidade, irritabilidade, agitação, alucinações, sonhos anómalos, incluindo pesadelos, despersonalização, delírio, ideação paranoica
	Desconhecido	Ideação suicida e comportamento suicida***, psicose, disfemia, ataque de pânico
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tremor, tonturas, alterações do paladar
	Pouco frequentes	Perturbações da concentração
	Raros	Convulsões (ver abaixo) **

	Muito raros	Distonia, ataxia, parkinsonismo, descoordenação, perda de memória, parestesia e síncope
	Desconhecido	Síndrome serotoninérgica ****
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Zumbidos
Cardiopatias	Pouco frequentes	Taquicardia
	Muito raros	Palpitações
Vasculopatias	Frequentes	Aumento da pressão arterial (algumas vezes grave), rubor
	Muito raros	Vasodilatação e hipotensão ortostática
Doenças gastrintestinais	Muito frequentes	Boca seca, perturbações gastrintestinais incluindo náuseas e vómitos
	Frequentes	Dor abdominal, obstipação
Afeções Hepatobiliares	Muito raros	Elevação das enzimas hepáticas, icterícia, hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*	Frequentes	Erupções cutâneas, prurido, suores
	Muito raros	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, exacerbação da psoríase
	Desconhecido	Síndrome de lúpus eritematoso sistémico em fase de agravamento, Lúpos eritematoso cutâneo, Pustulose exantematosa generalizada aguda
Afeções musculosqueléticas e do tecido conjuntivo	Muito raros	Contrações
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Frequência e/ou retenção urinária, incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Febre, dor torácica, astenia

* A hipersensibilidade pode manifestar-se como reações cutâneas. Ver "Doenças do sistema imunitário" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos"

**A incidência de convulsões é, aproximadamente, de 0,1% (1/1.000). O tipo de convulsão mais comum é a crise generalizada tónico-clónica, um tipo de convulsão que pode resultar, em alguns casos, em confusão pós-ictal ou perda de memória (ver secção 4.4).

***Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com bupropiom ou imediatamente após a sua suspensão (ver secção 4.4).

**** Síndrome serotoninérgica pode ocorrer como consequência da interação entre o bupropiom e um medicamento serotoninérgico, como os inibidores seletivos da

recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de ingestão aguda de doses superiores a 10 vezes a dose terapêutica máxima. Para além dos eventos descritos como Efeitos Indesejáveis, a sobredosagem manifestou-se por sintomas como sonolência, perda de consciência e/ou alterações no eletrocardiograma (ECG), tais como perturbações na condução (incluindo o prolongamento do complexo QRS), arritmias e taquicardia. Também foram notificados casos de prolongamento QTc, contudo, foram maioritariamente notificados em associação com prolongamento do complexo QRS e um aumento da frequência cardíaca. Apesar da maioria dos doentes recuperar sem sequelas, foram notificados, raramente, casos de morte associados ao bupropiom, em doentes que tomaram elevadas sobredosagens do fármaco. O síndrome serotoninérgica foi também reportado.

Tratamento: em situação de sobredosagem recomenda-se internamento hospitalar. Devem monitorizar-se os sinais vitais e o ECG.

Deverá ser assegurada uma via respiratória adequada, oxigenação e ventilação. A administração de carvão ativado está recomendada. Não se conhece um antídoto específico para o bupropiom. O tratamento adicional deverá ser efetuado conforme clinicamente indicado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3. – Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores, código ATC: N06 AX12.

Mecanismo de ação

O bupropiom é um inibidor seletivo da recaptação neuronal das catecolaminas (noradrenalina e dopamina), com efeito mínimo na recaptação das indolaminas (serotonina) e sem efeito de inibição da monoaminoxidase.

Desconhece-se o mecanismo de ação do bupropiom como um antidepressivo. No entanto, presume-se que esta ação seja mediada por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

Eficácia clínica

A atividade antidepressiva do bupropiom foi estudada num programa clínico envolvendo um total de 1155 doentes tratados com WELLBUTRIN XR e 1868 doentes tratados com WELLBUTRIN SR com Perturbação de Depressão Major (MDD). Sete dos estudos examinaram a eficácia do WELLBUTRIN XR: 3 foram realizados na Europa em doses até 300 mg/dia e 4 foram realizados nos EUA com um intervalo de doses flexível até 450 mg/dia. Adicionalmente, 9 estudos com WELLBUTRIN SR na MDD foram considerados como sendo sustentadores, com base na bioequivalência do comprimido de WELLBUTRIN XR (uma vez ao dia) relativamente ao SR (duas vezes ao dia).

Num dos 2 estudos idênticos utilizando doses no intervalo 150-300 mg, o WELLBUTRIN XR demonstrou superioridade estatística relativamente ao placebo, conforme medido pela melhoria na pontuação total da Escala de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS). As taxas de resposta e remissão foram também estatisticamente significativamente superiores com WELLBUTRIN XR em comparação com placebo. Num terceiro estudo com doentes idosos, não foi atingida superioridade estatística em relação ao placebo no que respeita ao parâmetro primário, alteração média a partir dos valores iniciais da MADRS (Última Observação Efetuada Antes do Ponto Terminal), no entanto foram observados efeitos estatisticamente significativos numa análise secundária (Caso Observado).

Em 2 de 4 estudos realizados nos EUA com WELLBUTRIN XR (300-450 mg), foi demonstrado benefício significativo no objetivo primário. Dos 2 estudos positivos, um tratava-se de um estudo controlado com placebo em doentes com MDD e outro um estudo com comparador ativo em doentes com MDD.

Num estudo de prevenção da recorrência, os doentes que responderam ao tratamento agudo durante 8 semanas com WELLBUTRIN SR (300 mg/dia) em fase aberta foram aleatorizados para WELLBUTRIN SR ou placebo durante um período adicional de 44 semanas. O WELLBUTRIN SR demonstrou superioridade estatisticamente significativa em comparação com placebo ($p<0,05$) relativamente ao objetivo primário. A incidência da manutenção do efeito durante o período de follow-up em dupla ocultação de 44 semanas foi de 64% e 48% para o WELLBUTRIN SR e o placebo, respetivamente.

Segurança clínica

Prospectivamente, a proporção observada de defeitos congénitos cardíacos em gravidezes com exposição pré-natal ao bupropiom no primeiro trimestre no Registo de Gravidez internacional foi de 9/675 (1,3%).

Num estudo retrospetivo não existiu uma maior proporção de malformações congénitas ou malformações cardiovasculares entre as mais de mil exposições ao bupropiom no primeiro trimestre comparativamente com a utilização de outros antidepressivos.

Numa análise retrospetiva que utilizou dados do National Birth Defects Prevention Study, foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência, no lactente, de defeitos cardíacos de escoamento esquerdo e o autorrelato de

utilização de bupropiom no início da gravidez. Não foi observada qualquer associação entre a utilização materna de bupropiom e qualquer outro tipo de defeito cardíaco ou com a combinação de todas as categorias de defeitos cardíacos.

Uma nova análise de dados do Slone Epidemiology Center Birth Defects Study não encontrou qualquer aumento estatisticamente significativo de defeitos cardíacos de escoamento esquerdo com a utilização materna de bupropiom. Contudo, foi observada uma associação estatisticamente significativa para defeitos septais ventriculares após a utilização isolada de bupropiom durante o primeiro trimestre.
Num estudo em voluntários saudáveis, não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo no intervalo QTcF após 14 dias de administração até ao estado estacionário de comprimidos de libertação modificada de bupropiom (450 mg/dia), quando comparado com o placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração oral diária de 300 mg de cloridrato de bupropiom, sob a forma de comprimido de libertação modificada, a voluntários saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas (Cmáx) de aproximadamente 160 ng/ml, após cerca de 5 horas. No estado estacionário, os valores da Cmáx e da AUC observados para o hidroxibupropiom são, respetivamente, cerca de 3 e 14 vezes superiores aos obtidos para o bupropiom. A Cmáx do treohidrobupropiom no estado estacionário, é comparável à do bupropiom, e a AUC é aproximadamente 5 vezes superior, enquanto as concentrações plasmáticas do eritrohidrobupropiom são comparáveis às do bupropiom. Os níveis plasmáticos máximos de hidroxibupropiom são atingidos após cerca de 7 horas, enquanto para o treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom são atingidos após cerca de 8 horas. Os valores da AUC e da Cmáx obtidos para o bupropiom e seus metabolitos ativos, hidroxibupropiom e treohidrobupropiom, aumentaram proporcionalmente à dose no intervalo de 50-200 mg, após administração de uma dose única e no intervalo de 300 – 450 mg por dia, após administração crónica.

Não se conhece a biodisponibilidade absoluta do bupropiom, no entanto, os dados da excreção urinária mostram que, pelo menos 87% da dose de bupropiom é absorvida.

A absorção dos comprimidos de libertação modificada de bupropiom não é significativamente influenciada pela administração conjunta de alimentos.

Distribuição
O bupropiom é largamente distribuído, com um volume de distribuição aparente de aproximadamente 2000 l.

O bupropiom, o hidroxibupropiom e o treohidrobupropiom ligam-se moderadamente às proteínas plasmáticas (84%, 77% e 42%, respetivamente).

O bupropiom e os seus metabolitos ativos são excretados no leite materno humano. Estudos efetuados em animais mostram que o bupropiom e os seus metabolitos ativos atravessam a barreira hemato-encefálica e a placenta. Estudos de Tomografia de Emissão de Positrões em voluntários saudáveis demonstraram que o bupropiom penetra o SNC e liga-se aos transportadores estriados da recaptação da dopamina (cerca de 25% com 150 mg duas vezes ao dia).

Biotransformação
No ser humano, o bupropiom é extensamente metabolizado. Foram identificados no plasma três metabolitos farmacologicamente ativos: hidroxibupropiom e os isómeros amino-álcool, treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom. Este facto poderá ter importância clínica, uma vez que as suas concentrações plasmáticas são tão ou mais elevadas que as do bupropiom. Os metabolitos ativos são posteriormente metabolizados em metabolitos inativos (alguns não estão completamente caracterizados, mas poderão incluir conjugados) e excretados na urina.

Estudos in vitro indicam que o bupropiom é metabolizado no seu principal metabolito ativo, hidroxibupropiom, essencialmente pela isoenzima CYP2B6, enquanto as isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 estão menos envolvidos. Contrariamente, a formação de treohidrobupropiom envolve a redução do grupo carbonilo, mas sem envolvimento das isoenzimas do citocromo P450 (ver secção 4.5.).
Não foi ainda estudado o potencial de inibição do treohidrobupropiom e do eritrohidrobupropiom relativamente ao citocromo P450.

O bupropiom e o hidroxibupropiom são inibidores da isoenzima CYP2D6, apresentando valores de Ki de 21 e 13,3 μM, respetivamente (ver secção 4.5).

O bupropiom mostrou induzir o seu próprio metabolismo após administração sub-crónica no animal. No ser humano, não há evidência de indução enzimática do bupropiom ou do hidroxibupropiom em voluntários ou em doentes em tratamento com as doses recomendadas de cloridrato de bupropiom, durante 10 a 45 dias.

Eliminação
Após administração oral de 200 mg de 14C-bupropiom no ser humano, foram recuperadas 87% e 10% da dose radioativa na urina e fezes, respetivamente. A fração da dose de bupropiom excretada na forma inalterada foi de apenas 0,5%, um dado consistente com a extensiva metabolização do bupropiom. Menos de 10% da dose de 14C administrada foi detetada na urina, na forma de metabolitos ativos.

Após administração oral de cloridrato de bupropiom, a depuração média aparente é de aproximadamente 200 l/h e o tempo de semivida de eliminação médio é de, aproximadamente, 20 horas.

O tempo de semivida de eliminação do hidroxibupropiom é de, aproximadamente, 20 horas. Os tempos de semivida de eliminação do treohidrobupropiom e do eritrohidrobupropiom são superiores (37 e 33 horas, respetivamente), e os valores da AUC no estado estacionário são, respetivamente, 8 e 1,6 vezes superiores aos do bupropiom. O estado estacionário para o bupropiom e seus metabolitos é atingido em 8 dias.

A matriz insolúvel dos comprimidos de libertação modificada pode permanecer intacta durante o trânsito gastrointestinal e ser eliminada nas fezes.

População especial de doentes

Compromisso renal
A eliminação do bupropiom e dos seus principais metabolitos ativos poderá estar diminuída nos doentes com compromisso renal. Dados limitados de doentes com falência renal em fase terminal ou com compromisso renal moderada a grave, indicam

que a exposição ao bupropiom e/ou aos seus metabolitos estava aumentada (ver secção 4.4).

Compromisso hepático
A farmacocinética do bupropiom e dos seus metabolitos ativos não apresentou diferenças estatisticamente significativas nos doentes com cirrose ligeira a moderada quando comparada a voluntários saudáveis, apesar de se ter observado uma maior variabilidade interindividual nestes doentes (ver secção 4.4). Nos indivíduos com cirrose hepática grave, a Cmáx e AUC do bupropiom estavam substancialmente aumentadas (diferença média de cerca de 70% e de 3 vezes, respetivamente) e variaram mais comparativamente aos valores obtidos em voluntários saudáveis; o tempo de semivida médio foi também superior (em aproximadamente 40%). Para o hidroxibupropiom, a Cmáx média foi inferior (em aproximadamente 70%), a AUC média tendeu a ser superior (em aproximadamente 30%), o Tmáx médio foi prolongado (em aproximadamente 20 horas) e o tempo de semivida médio foi superior (em aproximadamente 4 vezes), comparativamente a voluntários saudáveis. Para o treohidrobupropiom e eritrohidrobupropiom, a Cmáx média tendeu a ser inferior (em aproximadamente 30%), a AUC média tendeu a ser superior (em aproximadamente 50%), o Tmáx médio foi prolongado (em aproximadamente 20 horas) e o tempo de semivida médio foi superior (em aproximadamente 2 vezes), comparativamente a voluntários saudáveis (ver secção 4.3).

Idosos
Os estudos de farmacocinética no idoso mostraram resultados variáveis. Um estudo de dose única mostrou que a farmacocinética do bupropiom e dos seus metabolitos nos idosos não difere da dos adultos jovens. Outro estudo farmacocinético de dose única e múltipla sugeriu que, nos idosos, poderá ocorrer acumulação do bupropiom e dos seus metabolitos em maior grau. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade do bupropiom entre indivíduos idosos e jovens, no entanto, não deverá ser excluída a sensibilidade aumentada nos idosos (ver secção 4.4).

Libertação in-vitro de bupropiom com álcool
Os testes in-vitro mostraram que em concentrações elevadas de álcool (até 40%), o bupropiom é libertado mais rapidamente da formulação de libertação modificada (até 20% dissolvido em 2 horas) (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade reprodutiva realizados em ratos com exposições semelhantes às obtidas na dose máxima recomendada no ser humano (com base na informação sobre exposição sistémica) não indicam quaisquer efeitos adversos na fertilidade, gravidez e desenvolvimento fetal. Estudos de toxicidade reprodutiva realizados em coelhos tratados com doses até 7 vezes a dose máxima recomendada no ser humano baseada num ponto de partida de mg/m2 (não está disponível informação sobre exposição sistémica) indicaram apenas um ligeiro aumento de alterações esqueléticas (aumento da incidência de uma alteração anatómica comum de uma costela torácica acessória e atraso na ossificação das falanges). Além disso, em doses tóxicas maternas, foi notificado um decréscimo do peso fetal de coelhos.

Em estudos no animal, o bupropiom, em doses várias vezes superiores à dose terapêutica no ser humano, causou, entre outros, os seguintes sintomas relacionados com a dose: ataxia e convulsões no rato, fraqueza geral, tremores e emese no cão e aumento da mortalidade em ambas as espécies. Devido à existência de indução

enzimática no animal mas não no ser humano, as exposições sistémicas no animal foram semelhantes às exposições sistémicas observadas no ser humano, para a dose máxima recomendada.
Foram observadas alterações hepáticas em estudos no animal, contudo, estas alterações refletem a ação de um indutor das enzimas hepáticas. No ser humano, o bupropiom utilizado nas doses recomendadas, não induz o seu próprio metabolismo, o que sugere que os resultados a nível hepático no animal são de importância limitada na avaliação e determinação do risco do bupropiom.

Os resultados dos estudos de genotoxicidade indicam que o bupropiom é um fraco mutagénico bacteriano, mas não apresenta mutagenicidade em células de mamíferos, não sendo por isso um agente genotóxico humano. Estudos no rato e no ratinho confirmam a ausência de carcinogenicidade nestas espécies.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Álcool polivinílico
Dibehenato de glicerilo

Revestimento do comprimido:

Primeiro revestimento:	Segundo revestimento:
Etilcelulose	Macrogol 1450
Povidona K-90	Dispersão de copolímero de ácido metacrílico etil acrilato (Eudragit L30 D-55)
Macrogol 1450	Sílica coloidal
	Citrato de trietilo

Tinta de Impressão:
Tinta de impressão preta (Opacode S-1-17823).
Opacode S-1-17823 consiste em Shellac Glaze ~45% (20% Esterificado), Óxido de Ferro Preto (E172) e Hidróxido de Amónio 28%.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco e opaco de polietileno de alta densidade (HDPE), contendo um recipiente com exsicante de carvão/sílica-gel, com tampa de abertura resistente a crianças que inclui uma membrana selada pelo calor.

150 mg: embalagens de 7, 30, 90 e 90 (3x30) comprimidos

300 mg: embalagens de 7, 30, 90 e 90 (3x30) comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

150 mg:
Nº de registo: 5015557 – 7 comprimidos de 150 mg, Frasco
Nº de registo: 5015565 – 30 comprimidos de 150 mg, Frasco
Nº de registo: 5015573 – 90 comprimidos de 150 mg, Frasco

300 mg:
Nº de registo: 5015607 – 7 comprimidos de 300 mg, Frasco
Nº de registo: 5015615 – 30 comprimidos de 300 mg, Frasco
Nº de registo: 5015623 – 90 comprimidos de 300 mg, Frasco

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de fevereiro de 2007
Data da última renovação: 29 de novembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de outubro de 2023