RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zyban 150 mg comprimidos de libertação prolongada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 150 mg de cloridrato de bupropiom.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimido branco, revestido por película, biconvexo, redondo, impresso GX CH7 numa face e liso na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zyban é indicado como auxiliar da cessação tabágica, em combinação com apoio motivacional, em indivíduos dependentes de nicotina.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos
Recomenda-se iniciar o tratamento enquanto o doente ainda fuma, estabelecendo uma data alvo para interrupção nas duas primeiras semanas de tratamento com Zyban, de preferência na segunda semana.
A dose inicial é de 150 mg por dia, durante seis dias, aumentando no sétimo dia para 150 mg duas vezes por dia.
Deverá existir um intervalo de pelo menos 8 horas entre as administrações subsequentes.
A dose única máxima não deve exceder 150 mg e a dose total máxima diária não deve exceder 300 mg.
A insónia é um evento adverso muito frequente que pode ser reduzido evitando a administração de Zyban ao deitar (assegurando um intervalo mínimo de 8 horas entre administrações subsequentes).

População pediátrica
Não se recomenda a utilização em indivíduos com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia de Zyban não foram estabelecidas neste grupo etário.

Idosos
Zyban deve ser utilizado com precaução no idoso. Não será de excluir maior sensibilidade em alguns indivíduos idosos. A dose recomendada no idoso é de 150 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Compromisso hepático
Zyban deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático. Devido à maior variabilidade farmacocinética nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a dose recomendada é de 150 mg uma vez por dia.

Compromisso renal
Zyban deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal. A dose recomendada nestes doentes é de 150 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Modo de administração
Zyban deverá ser utilizado segundo as normas orientadoras para cessação tabágica.

O médico deverá avaliar a motivação do doente para deixar de fumar. As terapêuticas de cessação tabágica têm maior probabilidade de sucesso em doentes que estejam motivados para deixar de fumar e que recebam apoio motivacional.

Os doentes devem ser tratados durante 7 a 9 semanas. Se não se verificar efeito até às sete semanas, o tratamento deverá ser suspenso.

Os comprimidos de Zyban 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.

Zyban pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secções 4.5 e 5.2).

Suspensão da terapêutica
Embora não se prevejam reações de privação com a suspensão de Zyban, poderá considerar-se um período de redução da dose.

4.3 Contraindicações

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

Zyban está contraindicado em doentes com doença convulsiva atual ou antecedentes pessoais de convulsões.

Zyban está contraindicado em doentes com tumor do Sistema Nervoso Central (SNC).

Zyban está contraindicado em doentes que, em qualquer altura durante o tratamento com Zyban, 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).

Zyban está contraindicado em doentes com diagnóstico prévio ou atual de bulimia ou anorexia nervosa.

Zyban está contraindicado em doentes com cirrose hepática grave.

A utilização concomitante de Zyban 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 Zyban. Um período de 24 horas é suficiente para os IMAOs reversíveis.

Zyban está contraindicado em doentes com história de doença bipolar devido ao facto de poder precipitar um episódio maníaco durante a fase depressiva da doença.

Zyban não deve ser administrado em doentes que estejam a ser tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiom, uma vez que a incidência das convulsões é dose dependente e para evitar sobredosagem.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Convulsões
A dose recomendada de Zyban não deve ser excedida, uma vez que o bupropiom está associado a risco de convulsões, dose-dependente. Com doses até à dose diária máxima recomendada (300 mg de Zyban por dia), a incidência de convulsões é de, aproximadamente, 0,1 % (1/1000).

Existe um aumento do risco de ocorrência de convulsões com a utilização de Zyban na presença de fatores de risco predisponentes que reduzam o limiar de convulsão. Zyban não deve ser utilizado em doentes com fatores de risco predisponentes, exceto perante justificação clínica imperativa, segundo a qual o potencial benefício clínico da cessação tabágica excede o potencial risco aumentado de convulsões. Nestes doentes, deverá considerar-se a dose máxima de 150 mg diários durante todo o tratamento.

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 (ex. antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedantes). Para os doentes a quem foram prescritos estes medicamentos enquanto já em tratamento com Zyban, deve considerar-se 150 mg como a dose diária máxima para continuação do tratamento
- abuso de álcool (ver também a secção 4.3)
- história de traumatismo craniano
- diabetes tratada com hipoglicemiantes ou insulina
- utilização de produtos estimulantes ou supressores do apetite.

Zyban 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 por 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
Zyban é um inibidor da recaptação da noradrenalina/dopamina de ação central. Foram notificadas reações neuropsiquiátricas (ver secção 4.8). Em particular, foi notificada sintomatologia psicótica e maníaca principalmente em doentes com antecedentes conhecidos de doença psiquiátrica.

O humor depressivo pode ser um sintoma da abstinência da nicotina. Foi notificada depressão, incluindo, raramente, ideação e comportamento suicida (incluindo tentativa de suicídio) em doentes em tentativa de cessação tabágica. Estes sintomas foram também notificados durante o tratamento com Zyban, ocorrendo geralmente no início do tratamento.

O bupropiom está indicado para o tratamento da depressão em alguns países. Uma meta-análise de estudos clínicos com antidepressivos, controlados com placebo, em adultos com depressão major e outros distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de ideação e comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo.

Os médicos deverão ter conhecimento da possível emergência de sintomatologia depressiva significativa em doentes em tentativa de cessação tabágica, devendo alertar os doentes para estas situações.

Dados de experimentação no animal sugerem um potencial para o uso abusivo do fármaco. 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.

Hipersensibilidade
O tratamento com Zyban deverá ser 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 Zyban, pelo que devem garantir que o tratamento sintomático é administrado durante um período de tempo adequado (pelo menos uma semana). Os sintomas típicos poderão incluir erupção cutânea, prurido, urticária ou dor torácica bem como reações mais graves como edema angioneurótico, dispneia/broncospasmo, choque anafilático, eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson. Associado a erupções cutâneas e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada, foram também notificadas artralgia, mialgia e febre. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro (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.

Hipertensão
Na prática clínica, foi notificada hipertensão, que nalguns casos pode ser grave (ver secção 4.8) e requerer tratamento imediato, em doentes em tratamento com bupropiom, em monoterapia ou associada a terapêutica de substituição de nicotina. 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 Zyban se for observado um aumento clinicamente significativo da pressão arterial.

Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que se poderá obter uma taxa de cessação tabágica superior quando Zyban é administrado em associação a Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN). No entanto, foi detetada uma maior taxa de hipertensão resultante do tratamento, no grupo sob terapêutica de associação. Caso seja utilizada a terapêutica de associação com STN, recomenda-se precaução e monitorização semanal da pressão arterial. Antes de se iniciar a terapêutica de associação com STN deverá consultar-se o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

Síndrome 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
Idosos: a experiência clínica com bupropiom não identificou quaisquer diferenças de tolerabilidade entre os doentes idosos e outros doentes adultos. Contudo, não se deve excluir a sensibilidade aumentada em alguns idosos, pelo que se recomenda 150 mg por dia nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático: o bupropiom é extensamente metabolizado no fígado em 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 Zyban em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, sendo a dose recomendada nestes doentes de 150 mg uma vez por dia.

Todos os doentes com insuficiência hepática devem 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 conseguinte, a dose recomendada em doentes com diminuição da função renal é de 150 mg uma vez por dia, uma vez que o bupropiom e os seus metabolitos poderão acumular-se nestes doentes em maior extensão que o normal (ver secções 4.2 e 5.2). Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos.

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
Zyban 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 Zyban 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. hiperreflexia, 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

Em doentes tratados com medicamentos que se sabe reduzirem o limiar de convulsão, Zyban deve ser utilizado apenas perante justificação clínica imperativa, segundo a qual o potencial benefício clínico da cessação tabágica excede o potencial risco aumentado de convulsão (ver secção 4.4).

Efeito do bupropiom noutros medicamentos:
Embora não seja metabolizado pela isoenzima CYP2D6, o bupropiom e o seu principal metabolito, hidroxibupropiom, inibem a via da CYP2D6. A administração concomitante de cloridrato de bupropiom e desipramina a voluntários saudáveis, que se sabe serem extensos metabolizadores 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 cloridrato 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, paroxetina), antipsicóticos (por ex.: risperidona, tioridazida), bloqueadores beta (por ex.: metoprolol) e antiarrítmicos Tipo 1C (por ex.: propafenona, flecainida). Se Zyban for adicionado a um esquema terapêutico que já inclua algum destes medicamentos, deve considerar-se a hipótese de redução da dose do medicamento inicial.

Nestes casos o benefício esperado do tratamento com Zyban deverá ser cuidadosamente ponderado relativamente aos potenciais riscos.

Existiram notificações de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, quando Zyban 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 (p.e. tamoxifeno), podem apresentar eficácia reduzida quando administrados concomitantemente com inibidores da CYP2D6 tais como o bupropiom (ver secção 4.4).

Embora o citalopram 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. substratos da CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida, e inibidores da CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos de bupropiom e numa diminuição dos níveis do seu metabolito ativo, hidroxibupropiom. Desconhecem-se atualmente, as consequências clínicas da interação da inibição do metabolismo do bupropiom pela enzima CYP2B6 e as consequentes alterações da relação bupropiom- hidroxibupropiom.

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 estes 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. 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.

A nicotina administrada por sistemas transdérmicos não afeta a farmacocinética do bupropiom e dos seus metabolitos.

Outras interações:
O tabagismo está associado a um aumento da atividade do CYP1A2. Após cessação tabágica, pode ocorrer diminuição da depuração de medicamentos metabolizados por esta enzima, com um possível aumento subsequente dos seus níveis plasmáticos. Isto pode ser particularmente importante no caso de medicamentos com janela terapêutica estreita, metabolizados principalmente pelo CYP1A2 (por ex.: teofilina, tacrina e clozapina). Desconhecem-se as consequências clínicas da cessação tabágica noutros medicamentos parcialmente metabolizados pelo CYP1A2 (por ex.: imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina). Informação limitada sugere, também, que o tabagismo poderá induzir o metabolismo da flecainida ou pentazocina.

Recomenda-se precaução na administração de Zyban 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, foram notificados raramente efeitos adversos neuropsiquiátricos ou tolerância reduzida ao álcool, em doentes que consumiram álcool durante o tratamento com Zyban. O consumo de álcool durante o tratamento com Zyban deve ser minimizado ou evitado.

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 Zyban com inibidores da monoaminoxidase (IMAO's) (ver secção 4.3), uma vez que há um risco aumentado 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 Zyban. Para os IMAO's reversíveis é suficiente um período de 24 horas.

Estudos sugerem um possível aumento da exposição ao bupropiom quando os comprimidos de libertação prolongada são administrados juntamente com uma refeição rica em gorduras (ver secção 5.2).

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). Zyban não deve ser utilizado durante a gravidez. As mulheres grávidas devem ser encorajadas a deixar de fumar sem recurso a farmacoterapia.

Amamentação
O bupropiom e os seus metabolitos são excretados no leite materno. A decisão relativa à abstenção da amamentação ou abstenção do tratamento com Zyban deverá ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para o recém-nascido/lactente e o benefício de Zyban 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. Foram notificados casos de tonturas e sensação de cabeça leve associados à administração de Zyban. Recomenda-se, portanto, precaução antes de conduzir ou utilizar máquinas até que o doente se assegure que Zyban não influencia 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. É importante notar que a cessação tabágica está geralmente associada aos sintomas de privação da nicotina (por ex. agitação, insónia, tremor, suores), alguns dos quais são também reconhecidos como efeitos adversos associados a Zyban.

Os efeitos indesejáveis estão classificados pela frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1000), 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
	Raros	Reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispneia/ broncospasmo e choque anafilático Associado a erupções cutâneas e a outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade retardada, foram também notificadas artralgia, mialgia e febre. Estes sintomas podem assemelhar-se a doença do soro.

Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Anorexia
	Raros	Alterações da glicemia
	Desconhecido	Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia (ver secção 4.2)
	Frequentes	Depressão (ver secção 4.4), agitação, ansiedade
	Pouco frequentes	Confusão
	Raros	Irritabilidade, hostilidade, alucinações, despersonalização, sonhos anómalos, incluindo pesadelos
	Muito raros	Delírio, ideação paranoica, agitação, agressão
	Desconhecido	Ideação suicida e comportamento suicida***, psicose, disfemia, ataque de pânico
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tremor, perturbações da concentração, cefaleias, tonturas, alterações do paladar
	Raros	Convulsões (ver em baixo)**, distonia, ataxia, Pakinsonismo, descoordenação, perturbações da memória, parestesia e síncope
	Desconhecido	Síndrome serotoninérgica ****
Afeções oculares	Pouco frequentes	Alterações da visão
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufenos
Cardiopatias	Pouco frequente	Taquicardia

	Raros	Palpitações
Vasculopatias	Pouco frequentes	Aumento da pressão arterial (algumas vezes grave), rubor
	Raros	Vasodilatação e hipotensão ortostática
Doenças Gastrointestinais	Frequentes	Boca seca, perturbações gastrointestinais incluindo náuseas e vómitos, dor abdominal, obstipação
Afeções Hepatobiliares	Raros	Elevação das enzimas hepáticas, icterícia, hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*	Frequentes	Erupção cutânea, prurido, suores
	Raros	Foram também notificados eritema multiforme e síndrome de Stevens Johnson. Exacerbação da psoríase
	Desconhecido	Síndrome de lúpus eritematoso sistémico em fase de agravamento, lúpus eritematoso cutâneo, pustulose exantematosa generalizada aguda
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raros	Contrações musculares
Doenças renais e urinárias	Raros	Frequência e/ou retenção urinária
	Muito raros	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Febre
	Pouco frequentes	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 % (1/1000). As convulsões mais comuns são do tipo de crises generalizadas tónico-clónicas, 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 (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 ECG, tais como perturbações na condução (incluindo prolongamento do complexo QRS), arritmias e taquicardia. O prolongamento do intervalo QTc também foi notificado mas foi observado, geralmente, associado ao prolongamento do complexo QRS e a 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: 2.13.3. – Sistema Nervoso Central. Outros Medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central. Medicamentos para tratamento de dependência de drogas, 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 pelo qual o bupropiom aumenta a capacidade dos indivíduos de se absterem de fumar.

No entanto, presume-se que esta ação seja mediada por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração oral de 150 mg de cloridrato de bupropiom, sob a forma de comprimido de libertação prolongada, a voluntários saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas (Cmáx) de aproximadamente 100 nanogramas por ml, após cerca de 2,5 a 3 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. Os valores da Cmáx e AUC observados para o hidroxibupropiom são, respetivamente, cerca de 3 e 14 vezes superiores aos obtidos para o bupropiom. A Cmáx do treohidrobupropiom é comparável à do bupropiom, enquanto que a AUC do

treohidrobupropiom é aproximadamente 5 vezes superior ao do bupropiom. As concentrações plasmáticas máximas do hidroxibupropiom e treohidrobupropiom são atingidas cerca de 6 horas após administração de uma dose única de bupropiom. Os níveis plasmáticos de eritrohidrobupropiom (isómero do treohidrobupropiom, também ativo) não são quantificáveis após administração de uma dose única de bupropiom.

Após administração crónica de 150 mg de bupropiom, duas vezes por dia, a Cmáx do bupropiom é semelhante aos valores referidos após administração de doses únicas. Para o hidroxibupropiom e treohidrobupropiom, os valores da Cmáx observados no estado de equilíbrio são superiores (cerca de 4 e 7 vezes, respetivamente) aos obtidos após administração de uma dose única. Os níveis plasmáticos do eritrohidrobupropiom são comparáveis aos do bupropiom no estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio do bupropiom e dos seus metabolitos é atingido em 5-8 dias. 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.

Dois estudos com comprimidos de libertação prolongada de 150 mg de bupropiom em voluntários saudáveis sugerem que a exposição ao bupropiom poderá aumentar quando os comprimidos de Zyban são administrados com alimentos. Quando administrados após um pequeno- almoço rico em gordura, as concentrações máximas plasmáticas de bupropiom (Cmáx) aumentaram 11% e 35%, nos dois estudos, enquanto que a exposição total ao bupropiom (AUC) aumentou cerca de 16% e 19%.

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 no animal mostram que o bupropiom e os seus metabolitos ativos atravessam a barreira hematoencefálica e a placenta.

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 do 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).

Após administração oral de uma dose única de 150 mg de bupropiom, não foi observada diferença nos valores da Cmáx, tempo de semivida, Tmáx, AUC ou depuração do bupropiom, nem dos seus principais metabolitos, entre indivíduos fumadores e não fumadores.

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 indivíduos 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 excretado 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).

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 moderado 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 doentes 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 será de excluir sensibilidade aumentada nos idosos (ver secção 4.4).

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 homem, 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. Como existe indução enzimática no animal mas não no homem, as exposições sistémicas no animal foram semelhantes às exposições sistémicas observadas no homem, 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 homem, o bupropiom, nas doses recomendadas, não induz o seu próprio metabolismo, o que sugere que os resultados dos estudos hepáticos 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

<u>Núcleo:</u>
Celulose microcristalina,
Hipromelose,
Cloridrato de cisteína mono-hidratado
Estearato de magnésio

Revestimento:
Hipromelose
Macrogol 400
Dióxido de titânio (E171)
Cera de carnaúba.

Tinta de impressão:
Óxido de ferro preto (E172)
Hipromelose.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25º C. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartonagem contendo blister formado a frio/resistente à abertura por crianças (poliamida-alumínio-PVC/papel-alumínio).

Embalagens de 30, 40, 50, 60 ou 100 comprimidos. Cada blister contém 10 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

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 ALGÉS

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3198884 – 30 comprimidos, 150 mg, blister de poliamida-alumínio-PVC/alumínio
N.º de registo: 3198983 – 40 comprimidos, 150 mg, blister de poliamida-alumínio-PVC/alumínio

N.º de registo: 3199080 – 50 comprimidos, 150 mg, blister de poliamida-alumínio-PVC/alumínio
N.º de registo: 3199189 – 60 comprimidos, 150 mg, blister de poliamida-alumínio-PVC/alumínio
N.º de registo: 3199288 – 100 comprimidos, 150 mg, blister de poliamida-alumínio-PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 19 de maio de 2000
Data da última renovação: 15 de fevereiro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de outubro de 2023