



**SETH**  
**(cloridrato de bupropiona)**

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido de liberação prolongada

150 mg

# SETH

cloridrato de bupropiona

Comprimido revestido de liberação prolongada

GENOM

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### I) IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg em embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 150 mg contém:

cloridrato de bupropiona ..... 150 mg

excipiente q.s.p. .... 1 com rev

\*celulose microcristalina, cloridrato de cisteína, hipromelose, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, corante vermelho 40 solúvel, corante alumínio laca azul n° 1 e água purificada.

### II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

SETH é indicado para tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na cessação tabágica, ou, eventualmente, no tratamento da depressão e na prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

A bupropiona também é usada para tratar a depressão. Entretanto, as informações desta bula são especificamente para pacientes em tratamento para parar de fumar, pois as dosagens e demais instruções são diferentes para os que estão em tratamento de depressão.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, o tratamento com cloridrato de bupropiona, em comparação a placebo, reduziu os sintomas da retirada da nicotina e demonstrou evidências de redução da vontade e/ou urgência de fumar. [4]

Três estudos (403, 405 e ZYB40017) demonstraram eficácia em uma população de fumantes motivados a parar. O estudo 403 foi conduzido para avaliar a resposta às doses de bupropiona e, como resultado, indicou que 300 mg/dia foi a dose mais eficaz. O estudo 405 demonstrou que o cloridrato de bupropiona foi mais eficaz que o tratamento com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) e que a combinação de bupropiona com STN foi mais eficaz do que o uso isolado de qualquer um dos tratamentos. O estudo ZYB40017 confirmou a eficácia do cloridrato de bupropiona em grande população de fumantes. A medida primária de eficácia em cada um desses estudos foi a abstinência contínua do fumo pelo período de quatro semanas (da semana 4 até o final da semana 7 de tratamento). Essa medida de eficácia é o critério regulatório internacional geralmente aceito para aprovar adjuvantes da cessação tabágica. O tratamento de longa duração com cloridrato de bupropiona demonstrou prevenir a recaída ao tabagismo.

Em outro estudo, o 406, demonstrou-se que pacientes randomizados com cloridrato de bupropiona por até 52 semanas tiveram um tempo médio maior até a recidiva do que aqueles randomizados com placebo. [1, 2, 3]

Os estudos AK1A4013 e ZYB40014 demonstraram o benefício do cloridrato de bupropiona como auxiliar na cessação tabágica em populações de fumantes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e de doença cardiovascular estável. No estudo ZYB40014, os indivíduos sofriam de pelo menos uma das condições seguintes, associadas ou não com hipertensão controlada: histórico de infarto do miocárdio, histórico de intervenção cirúrgica cardíaca, angina estável, doença vascular periférica ou insuficiência cardíaca congestiva de classe I ou II. Apesar de os pacientes clinicamente comprometidos serem mais velhos, menos saudáveis e terem fumado mais cigarros por mais tempo, a eficácia do cloridrato de bupropiona foi maior do que a observada nos primeiros estudos com o medicamento em populações de fumantes em geral. Significativamente mais pacientes com doença cardiovascular que estavam usando cloridrato de bupropiona, na comparação com o grupo placebo, continuaram abstinentes durante as semanas 4 a 7 de tratamento e até 12 meses, e quase duas vezes mais pacientes com DPOC que receberam cloridrato de bupropiona conseguiram abstinência contínua durante as semanas 4 a 7 de tratamento e até os 6 meses em que foram acompanhados, em comparação ao placebo. [5, 6]

Em um estudo duplo-cego randomizado, placebo-controlado sobre o uso de bupropiona em comprimidos de ação prolongada em fumantes adultos hospitalizados com doença cardiovascular aguda, a bupropiona aumentou os índices de cessação do tabagismo a curto prazo, mas esse benefício não foi maior a longo prazo do que o obtido somente com um Programa de Aconselhamento. A bupropiona pareceu ser bem tolerada durante o período de tratamento de pacientes fumantes hospitalizados com doença cardiovascular aguda. [10]

O cloridrato de bupropiona é tão eficaz em pacientes antes tratados com terapia de reposição de nicotina quanto naqueles que nunca receberam esse tratamento, e sua eficácia também foi demonstrada em fumantes que já haviam usado o cloridrato de bupropiona na tentativa de parar de fumar. Uma análise retrospectiva de um estudo placebo-controlado sugere que o cloridrato de bupropiona mostra índices de eficácia equivalentes entre fumantes já submetidos a uma terapia de reposição de nicotina e aqueles que nunca a fizeram. Dois estudos (ZYB40003 e ZYB40001) demonstraram a eficácia de longo prazo do cloridrato de bupropiona em fumantes que já haviam usado a bupropiona na tentativa de parar de fumar. [7, 8, 9]

1. ZYBAN for the treatment of nicotine dependence as an aid to smoking cessation, Glaxo Wellcome MAA, dossier D981966. Dated: March 1999.

2. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA *et al.* A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.

3. Tonneson P, Tonstad S, Hjalmarsen A *et al.* A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation (Protocol ZYB40017). *J Intern Med* 2003; 254 (2): 184-192.

4. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M *et al.* The effect of nicotine on craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 2000; 148: 33-40.

5. Tonstad S, Farsag C, Klaene G *et al.* Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: A multicentre, randomised study (Protocol ZYB40014). *Eur Heart J* 2003; 24 (10): 946-955.

6. Anonymous. A Multicenter Evaluation of the Effects of ZYBAN (bupropion hydrochloride sustained release tablets) versus Placebo in a Population of Smokers with COPD: Treatment Phase. Protocol AK1A4013, GlaxoSmithKline Internal Report (confidential) RM2000/00107/00, April 2000.

7. Selby P, Anistre M, Stepner N *et al.* Sustained-release bupropion (Zyban) is effective in the retreatment of relapsed adult smokers (Protocol ZYB40001). *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167(7 suppl):A47.
8. Sweeney A, Buaron K, Krishen A *et al.* A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, One Year Study of the Efficacy and Safety of ZYBAN (bupropion hydrochloride sustained release) tablets versus Placebo as Aids to Smoking Cessation Treatment in Adult Cigarette Smokers Previously Treated with Bupropion. Protocol ZYB40003, GlaxoSmithKline Internal Report (confidential) RM2000/00308/00, June 2001.
9. Durcan MJ, White J, Jorenby DE *et al.* Impact of prior nicotine replacement therapy on smoking cessation efficacy. *Am J Health Behav* 2002; 26(3): 213-220.
10. GlaxoSmithKline internal document: Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S *et al.* Safety and Efficacy of Bupropion SR for Smoker Hospitalized with Acute Cardiovascular Disease, ZYB-R36.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptção neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina) com efeito mínimo na recaptção de indolaminas (serotonina) e que não inibe a monoaminoxidase (MAO). O mecanismo pelo qual a bupropiona aumenta a capacidade dos pacientes de se abster de fumar é desconhecido. Presume-se que seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Com a administração oral da bupropiona a voluntários saudáveis, os picos de concentração plasmática são alcançados depois de aproximadamente 3 horas.

Três estudos sugerem que a ingestão dos comprimidos de ação prolongada de bupropiona com alimentos pode aumentar a exposição ao medicamento. No uso desses comprimidos após uma refeição, os aumentos da C<sub>máx</sub> da bupropiona observados foram de 11%, 16% e 35% e os da exposição geral (área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo - ASC) à droga foram de 17%, 17% e 19% nos três estudos. A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear na administração crônica de 150 a 300 mg diariamente.

##### Distribuição

O volume aparente de distribuição da bupropiona é de cerca de 2.000 L. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (nas proporções de 84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treohidrobupropiona às proteínas corresponde a mais ou menos a metade da observada com a bupropiona.

##### Metabolismo

A bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona e os isômeros aminoalcoól, treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona. Tais metabólitos podem ter importância clínica já que suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona.

Os picos de concentração plasmática da hidroxibupropiona e da treohidrobupropiona são alcançados cerca de 6 horas após a administração de uma única dose de cloridrato de bupropiona. A eritrohidrobupropiona não pode ser medida no plasma após dose única de cloridrato de bupropiona. Os metabólitos ativos são mais tarde metabolizados em metabólitos inativos e excretados pela urina.

Estudos *in vitro* demonstram que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, primariamente pelo CYP2B6 e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treohidrobupropiona (ver a seção Interações Medicamentosas).

A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6, com valores de K<sub>i</sub> de 21 e 13,3 μM, respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em aumento de duas vezes na C<sub>máx</sub> e de cinco vezes na ASC da desipramina. Trata-se de um efeito que 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 SETH é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver a seção Interações Medicamentosas).

Após a administração oral de uma dose de 150 mg de bupropiona, não houve diferença na C<sub>máx</sub>, no tempo de meia-vida, no T<sub>máx</sub>, na ASC ou no *clearance* da bupropiona droga ou dos seus metabólitos principais, entre indivíduos fumantes e não fumantes.

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

Em um estudo clínico com voluntários saudáveis, o ritonavir 100 mg duas vezes ao dia reduziu a ASC e a C<sub>máx</sub> da bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a C<sub>máx</sub> dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0% e 44%. Em um segundo estudo clínico com voluntários saudáveis, o ritonavir 600 mg duas vezes ao dia reduziu a ASC e a C<sub>máx</sub> da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a C<sub>máx</sub> dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42% e 78%, respectivamente.

Em um outro estudo com voluntários saudáveis, a associação lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg administrada duas vezes ao dia diminuiu a ASC e C<sub>máx</sub> da bupropiona em 57%. A ASC e a C<sub>máx</sub> da hidroxibupropiona foram reduzidas em 50% e 31%, respectivamente.

##### Eliminação

Após administração oral de 200 mg de bupropiona marcada com C14 em humanos, 87% da dose radiomarcada foram eliminados na urina e 10% nas fezes. A fração da dose oral de bupropiona excretada inalterada foi de apenas 0,5%, um dado que está de acordo com o extenso metabolismo da bupropiona. Menos de 10% dessa dose radiomarcada foi encontrada na urina, como metabólito ativo.

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

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

#### Pacientes com insuficiência renal

O comprometimento da função renal pode causar a redução da eliminação da bupropiona e de seus principais metabólitos (ver a seção Advertências e Precauções). Em indivíduos com insuficiência renal em fase terminal ou insuficiência renal de moderada a grave, a exposição à bupropiona e seus metabólitos pode aumentar.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos não se mostrou estatisticamente diferente em pacientes com cirrose de leve a moderada, em comparação à verificada em voluntários saudáveis. Entretanto, no grupo com a doença observou-se maior variabilidade de farmacocinética em relação ao grupo sadio.

Em pacientes com cirrose hepática grave, a  $C_{máx}$  e a ASC da bupropiona foram significativamente maiores (diferença média de aproximadamente 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, em comparação aos valores de voluntários saudáveis. A meia-vida também aumentou, em cerca de 40%. Nos metabólitos, a  $C_{máx}$  média foi menor (aproximadamente 30% a 70%), a ASC média tendeu a ser maior (aproximadamente 30% a 50%), o  $T_{máx}$  médio foi retardado (por cerca de 20 horas) e as meias-vidas aumentaram (aproximadamente duas a quatro vezes), numa comparação realizada com valores encontrados em voluntários saudáveis (ver a seção Advertências e Precauções).

#### **Pacientes idosos**

Estudos farmacocinéticos em idosos têm demonstrado resultados variáveis. Um estudo com dose única revelou parâmetros similares entre idosos e adultos jovens. Outro estudo, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e dos seus metabólitos em idosos. A experiência clínica não identificou diferenças de tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Não se pode descartar, no entanto, a possibilidade de os idosos apresentarem maior sensibilidade a esse agente, seja por acúmulo do fármaco no organismo, seja pela presença de outras patologias sistêmicas associadas.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

SETH é contraindicado para pacientes:

- com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula;
- com diagnóstico de epilepsia ou outros transtornos convulsivos;
- em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool;
- com diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nesses pacientes após a administração da droga.

A administração concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou no período de 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAO é contraindicada.

SETH é contraindicado para pacientes que usam qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência de convulsões é dependente de dose.

SETH é contraindicado para pacientes em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.

**Este medicamento é contraindicado para pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros transtornos convulsivos ou com diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

SETH não deve ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos que contenham bupropiona.

#### **Convulsões**

Não se deve exceder a dose recomendada de SETH, pois a bupropiona está associada a risco de convulsão dependente de dose. A incidência de convulsões com cloridrato de bupropiona em doses maiores que 300 mg/dia é de aproximadamente 0,1%.

O risco de convulsão decorrente do uso de bupropiona parece estar fortemente associado à presença de fatores que predispõem a convulsões. Portanto, SETH deve ser administrado com extrema precaução a pacientes com uma ou mais condições predisponentes que possam baixar o limiar de convulsão. São exemplos dessas condições:

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

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

SETH deve ser descontinuado e não deve ser reiniciado em pacientes que apresentem convulsão durante o tratamento.

#### **Reações de hipersensibilidade**

SETH deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver a seção Reações Adversas a Medicamentos). O médico deve estar ciente de que os sintomas podem persistir mesmo após a suspensão do medicamento e de que seu paciente necessitará de monitoramento clínico adequado.

#### **Insuficiência hepática**

No fígado, a bupropiona é extensamente metabolizada em metabólitos ativos, que serão posteriormente metabolizados. Não existe diferença estatisticamente significativa de farmacocinética da bupropiona entre os pacientes com cirrose hepática moderada e os voluntários saudáveis, entretanto observa-se maior variabilidade de níveis plasmáticos da droga entre pacientes individuais. Por isso, SETH deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, e o médico deve considerar a redução da frequência das doses em caso de cirrose hepática de leve a moderada (ver os itens Posologia e Modo de Usar e Características Farmacológicas).

SETH deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Deve-se reduzir a frequência das doses, uma vez que nesses pacientes os níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se substancialmente aumentados e há a possibilidade de acúmulo dessa substância numa extensão maior do que a usual (ver Posologia e Modo de Usar e Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados durante o tratamento, devido à possibilidade de efeitos adversos (por exemplo, insônia, sensação de boca seca e convulsões) que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

#### **Insuficiência renal**

Após a passagem pelo fígado, a bupropiona é metabolizada e os metabólitos ativos são excretados pelos rins. Portanto, os pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses e/ou frequência de uso reduzidas, uma vez que nesses indivíduos a bupropiona e

seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior do que a usual (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). O médico deve monitorar cuidadosamente os pacientes em relação às possíveis reações adversas (por exemplo, insônia, sensação de boca seca e convulsões), que podem indicar níveis altos da droga ou de seus metabólitos.

#### **Pacientes idosos**

A experiência clínica com a bupropiona não demonstrou nenhuma diferença de tolerabilidade entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. No entanto, a maior sensibilidade de alguns idosos à bupropiona não pode ser ignorada. Eles podem necessitar de redução das doses e/ou da frequência de uso do medicamento (ver Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

#### **Sintomas neuropsiquiátricos**

Há relatos de sintomas neuropsiquiátricos (ver a seção Reações Adversas a Medicamentos), observando-se sintomatologia de mania e psicose principalmente em pacientes com histórico de doença psiquiátrica. Além disso, SETH pode precipitar um episódio de mania em pacientes com transtorno bipolar.

O humor deprimido pode ser um dos sintomas da síndrome de abstinência à nicotina. Há relatos da ocorrência de depressão, raramente com pensamentos suicidas, em indivíduos que estavam tentando parar de fumar. Esses sintomas também foram observados durante o uso de SETH, geralmente nos primeiros estágios do tratamento.

A bupropiona é indicada para o tratamento da depressão. Foi realizada uma meta-análise de ensaios clínicos de medicamentos antidepressivos controlados por placebo em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos, os resultados desta análise mostraram aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas associados com uso de antidepressivos em comparação ao placebo nos pacientes com menos de 25 anos.

O médico deve estar ciente da possibilidade de aparecimento de sintomas depressivos ou de ideias suicidas em pacientes em tratamento com bupropiona, e deve alertar seus pacientes e monitorá-los adequadamente.

#### **Doença cardiovascular**

Em geral a bupropiona foi bem tolerada em estudos de cessação tabágica em pacientes com doença cardiovascular isquêmica (ver as seções Propriedades Farmacodinâmicas, em Características Farmacológicas e Resultados de Eficácia).

Em um estudo com indivíduos não deprimidos, fumantes e não fumantes, que apresentavam hipertensão de estágio 1 não tratada, a bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo na pressão sanguínea. Contudo, houve relatos espontâneos de aumento da pressão sanguínea, algumas vezes grave (ver a seção Reações adversas a medicamentos). Assim, antes de iniciar um tratamento combinado de bupropiona com um Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) o médico deve consultar as informações para prescrição do STN. A terapia combinada exige o monitoramento da pressão sanguínea para detectar possíveis elevações (ver Reações adversas a medicamentos).

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

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

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

**Crianças:** a segurança e a eficácia dos comprimidos de SETH em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

**Idosos (acima de 65 anos):** a experiência clínica não identificou diferenças de tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Não se pode descartar, no entanto, a possibilidade de os idosos apresentarem maior sensibilidade a esse agente, seja por acúmulo do fármaco no organismo, seja pela presença de outras patologias sistêmicas associadas.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

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

#### **Carcinogênese/mutagênese**

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

#### **Fertilidade**

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

#### **Gravidez**

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

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

Categoria D de risco na gravidez

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

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

**Este medicamento pode causar doping.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Alterações fisiológicas resultantes da cessação tabágica em si, com ou sem tratamento com SETH, podem influenciar a farmacocinética de certas drogas usadas concomitantemente.

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

Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com P450 humanos demonstraram 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. Esse efeito foi mantido por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. Por esse motivo, a terapia concomitante com drogas predominantemente metabolizadas por essa isoenzima (tais como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada com a menor dose da faixa terapêutica da medicação concomitante. Se SETH for adicionado ao tratamento de pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve-se considerar a redução da dose da medicação original, particularmente se ela tiver índice terapêutico estreito (ver Características Farmacológicas).

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

Apesar do citalopram não ser primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo a bupropiona aumentou a C<sub>máx</sub> e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

Em virtude do extenso metabolismo da bupropiona, a coadministração de agentes reconhecidamente “indutores do metabolismo” (como a carbamazepina, o fenobarbital, fenitoína, ritonavir e efavirenz) ou inibidores do metabolismo pode afetar a atividade clínica dessa droga.

Em uma série de estudos clínicos com voluntários saudáveis, o uso de ritonavir 100 ou 600 mg duas vezes ao dia ou de ritonavir 100 mg associado ao lopinavir 400 mg duas vezes ao dia reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos em aproximadamente 20% a 80%, de maneira dependente de dose. De modo similar, com efavirenz 600 mg uma vez ao dia por duas semanas essa redução foi de cerca de 55%. Acredita-se que tal efeito do ritonavir/lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona.

Pacientes que estejam recebendo qualquer uma dessas drogas em associação com bupropiona podem precisar de doses maiores da bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

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

Dados clínicos limitados sugerem maior incidência de reações adversas neuropsiquiátricas em pacientes que recebem bupropiona concomitantemente com levodopa ou amantadina. Recomenda-se cautela na administração de SETH a pacientes que estejam recebendo um desses dois fármacos.

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

Estudos sugerem que a exposição à bupropiona pode aumentar quando os comprimidos de liberação lenta são tomados junto com alimentos (ver Características Farmacológicas).

A coadministração de digoxina com bupropiona pode reduzir os níveis de digoxina. A ASC<sub>0-24h</sub> da digoxina diminuiu 1,6 vezes e a *clearance* renal aumentou 1,8 vezes em estudo com voluntários saudáveis.

#### **Testes laboratoriais**

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

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

SETH deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Aspectos físicos / Características organolépticas:**

Comprimido revestido na cor roxo, circular e biconvexo.

Algumas vezes cloridrato de bupropiona pode estar com um cheiro diferente. Isso é normal, portanto, se ocorrer, o paciente deve continuar a tomar a medicação normalmente.

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

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

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de uso**

Uso oral.

Os comprimidos de SETH devem ser engolidos inteiros. Não devem ser partidos, triturados, ou mastigados, pois isso pode aumentar o risco de eventos adversos, entre eles as convulsões.

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

## Posologia

### Adultos

**Tratamento inicial:** recomenda-se que o tratamento seja iniciado enquanto o paciente ainda fuma. É preciso estabelecer uma data de interrupção programada para as duas primeiras semanas de tratamento com bupropiona (preferencialmente na semana 2).

A dose inicial é de 150 mg, administrados uma vez ao dia durante três dias consecutivos. Na sequência, deve ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia. Deve-se respeitar um intervalo mínimo de 8 horas entre doses sucessivas. A dose única máxima não deve exceder 150 mg e a dose diária máxima total não deve exceder 300 mg (dois comprimidos).

Insônia é um efeito adverso muito comum, frequentemente transitório, e pode ser diminuído evitando-se a administração do medicamento perto do horário de dormir (contanto que seja respeitado o intervalo mínimo de 8 horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, reduzindo-se a dose.

Os pacientes devem receber o tratamento por pelo menos 7 semanas.

A interrupção do tratamento deve ser considerada caso o paciente não apresente progresso significativo até a sétima semana de tratamento, uma vez que é improvável que pare de fumar nessa tentativa.

**Terapêutica de manutenção:** a avaliação sistemática da bupropiona na dose de 300 mg/dia para a prevenção da recaída demonstrou que o tratamento, por até um ano, foi bem tolerado e eficaz.

Como muitos pacientes que tentam parar de fumar experimentam várias recaídas, a decisão de continuar o tratamento por período mais longo deve ser estudada individualmente, considerando-se os eventuais benefícios para o paciente que deseja abster-se do fumo.

**Combinação entre o tratamento com SETH e o Sistema Transdérmico de Nicotina (STN):** pode-se combinar o tratamento com SETH ao STN para a interrupção do hábito de fumar. Nesse caso não há necessidade de ajuste de dose (ver Advertências e Precauções).

O médico deve ler as informações para prescrição de ambos os medicamentos antes de indicar a combinação. Os pacientes tratados com SETH mais STN devem ter sua pressão arterial monitorada para detecção de eventual pico hipertensivo relacionado ao tratamento.

### Uso em crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

A segurança e a eficácia de SETH comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

### Uso em idosos

Não se pode ignorar a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos à bupropiona. Detectada essa sensibilidade, recomenda-se a redução da frequência de uso e/ou da dosagem de SETH (ver Advertências e Precauções).

### Uso em pacientes com insuficiência hepática

SETH deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Devido à maior variação da farmacocinética deste medicamento em pacientes com cirrose hepática de leve a moderada, deve-se considerar a redução da frequência de doses (ver Advertências e Precauções).

SETH deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave, nos quais a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (ver Advertências e Precauções).

### Uso em pacientes com insuficiência renal

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

É importante notar que a cessação tabágica é frequentemente associada a sintomas da síndrome de abstinência de nicotina, alguns dos quais são também reconhecidos como reações adversas associadas ao cloridrato de bupropiona. Os dados apresentados a seguir se referem a reações adversas relatadas pela experiência clínica e estão listadas por frequência.

**Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ):** insônia; cefaleia; boca seca; distúrbios gastrintestinais, por exemplo, náuseas e vômitos.

**Reações comuns ( $\geq 1/100$ ) e  $< 1/10$ ):** reações de hipersensibilidade (p. ex. urticária); anorexia; agitação, ansiedade e depressão; tremor; vertigem; distúrbios de paladar; distúrbios de concentração; transtornos na visão, dor abdominal; constipação; rash, prurido; sudorese; febre e astenia.

**Reações incomuns ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ):** confusão mental, tinnito, taquicardia, aumento da pressão sanguínea (em alguns casos graves), calor e rubor, dor no peito, anemia, leucopenia e trombocitopenia.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ):** convulsão (ver Advertências e Precauções).

**Reações muito raras ( $< 1/10.000$ ):** reações de hipersensibilidade mais graves (incluindo angioedema, dispneia, broncoespasmo e choque anafilático). Artralgia, mialgia e febre também foram relatadas em associação com rash e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Esses sintomas podem lembrar a doença do soro. Distúrbios da glicose sanguínea, agressão, hostilidade, irritabilidade, inquietação, alucinações, sonhos estranhos, despersonalização, delírio, paranoia, distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações de coordenação motora, alterações de memória, parestesias, síncope, palpitações, vasodilatação, hipotensão postural, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, icterícia e hepatite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, contrações musculares involuntárias, aumento da frequência de micções ou retenção urinária.

### Dados pós-comercialização

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

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

**Cardiovascular:** distúrbio cardiovascular, bloqueio átrio-ventricular total, extrassístoles, hipotensão, infarto do miocárdio, flebite e embolia pulmonar;

**Digestivo:** colite, esofagite, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hepatite, aumento da salivagem, perfuração intestinal, danos no fígado, pancreatite, úlcera de estômago e fezes anormais;

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

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

**Metabolismo e nutricional:** glicosúria;

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

**Sistema nervoso:** eletroencefalograma anormal (EEG), agressão, acinesia, afasia, coma, suicídio completo, delírio, ilusões, disartria, discinesia, distonia, euforia, síndrome extrapiramidal, alucinações, hipocinesia, aumento da libido, reação maníaca, neuralgia, neuropatia, ideias paranóicas, agitação, tentativa de suicídio e discinesia tardia desmascarada;

**Respiratório:** pneumonia;

**Pele:** alopecia, angioedema, dermatite esfoliativa, hirsutismo e síndrome de Stevens –Johnson;

**Sentidos especiais:** surdez, aumento da pressão intraocular e midríase;

**Urogenital:** ejaculação anormal, cistite, dispareunia, disúria, ginecomastia, menopausa, ereção dolorosa, distúrbios da próstata, salpingite, incontinência urinária, retenção urinária, perturbações do trato urinário e vaginite .

**Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## 10. SUPERDOSE

Além dos eventos descritos na seção Reações Adversas, a superdosagem tem ocasionado os seguintes sintomas: sonolência, redução do nível de consciência e alterações de eletrocardiograma (ECG), como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do intervalo QRS) e arritmias. Foram relatados alguns casos que resultaram em morte.

Na ocorrência de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado. Deve-se monitorar o ECG e os sinais vitais e assegurar oxigenação e ventilação adequadas. O uso de carvão ativado também é recomendado. Não se conhece nenhum antídoto específico para a bupropiona. O gerenciamento futuro deve ser feito de acordo com as indicações clínicas e as recomendações do centro de toxicologia de referência, quando disponíveis.

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

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

Registro MS – 1.0497.1392

Registrado e comercializado por:

**UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000

CNPJ 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas

CRF-SP: 49136

Fabricado por:

**EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia – SP

Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





Anexo B  
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
14/03/2016	Gerado no momento do peticionamento	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	14/03/2016	Gerado no momento do peticionamento	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	14/03/2016	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 150 mg
14/03/2016	1357306/16-3	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	07/05/2015	0398420/15-6	10490 – SIMILAR – Registro de Produto – CLONE	14/12/2015	Versão inicial	VP VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada 150 mg