ZETRON XL®
(cloridrato de bupropiona)

Comprimido revestido de liberação prolongada

150 mg
300 mg

Libbs Farmacêutica Ltda.

ZETRON XL®
cloridrato de bupropiona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 150 mg de cloridrato de bupropiona em embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 300 mg de cloridrato de bupropiona em embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Zetron XL®** contém 150 mg ou 300 mg de cloridrato de bupropiona.
Excipientes: cloridrato de cisteína monoidratado, álcool polivinílico, dióxido de silício, beenato de glicerila, etilcelulose, hiprolose, povidona, sebacato de dibutila, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, citrato de trietila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Zetron XL® é indicado no tratamento de episódios depressivos maiores ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e a tolerabilidade de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada foram examinadas em sete estudos duplo-cegos.
Em um dos dois estudos idênticos de dose flexível (WXL101497, n=576), a bupropiona de liberação prolongada (150-300 mg/dia) foi significativamente superior ao placebo no parâmetro primário, com mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para depressão) (p=0,006). Efeitos estatisticamente significativos também foram encontrados em uma série de objetivos secundários, incluindo resposta e remissão na MADRS, gravidade e melhora global no CGI, Sheehan Disability Scale, MEI e Q-LES-Q. A eficácia da bupropiona neste estudo foi muito semelhante ao comparador ativo, venlafaxina. No segundo estudo (AK130939, n=591), a bupropiona de liberação prolongada não apresentou diferenças significativas do placebo para o parâmetro primário, para mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (p=0,146), embora efeitos estatisticamente significativos tenham sido observados para venlafaxina (p < 0,001 versus placebo). [1, 2]

A bupropiona de liberação prolongada mostrou ser benéfica em pacientes idosos em um desenho de estudo placebo-controlado desenhado com dose flexível (AK130940, n = 420), conduzido durante o intervalo de dose 150-300 mg/dia. Efeitos estatisticamente significativos foram mostrados para respostas a MADRS, melhora global CGI, Sheehan Disability Scale, MEI e Q-LES-Q, embora apenas uma tendência tenha sido observada no parâmetro primário, para mudanças da pontuação total da linha de base MADRS (p = 0,085). [3]
Dois estudos controlados envolvendo placebo e escitalopram (AK130926, n=424 e AK130927, n=425) foram conduzidos em adultos no intervalo de dose de 300 mg/dia-450 mg/dia. Após oito semanas de tratamento, os pacientes fazendo uso de bupropiona apresentaram, em cada estudo, disfunção no orgasmo significativamente inferior que os pacientes tratados com escitalopram (p = 0,014 e p < 0,001 versus escitalopram), embora a significância estatística para bupropiona versus placebo não tenha sido mostrada em nenhum estudo sobre o parâmetro coprincipal e sobre a mudança na pontuação total da linha de base HAMD (p = 0,179 e p = 0,184 versus placebo, respectivamente). A bupropiona separou do placebo em uma série de objetivos secundários: alteração a partir da randomização na escala Hospital Anxiety and Depression, taxas de remissão aferidas pela HAMD-17 no estudo 1; e variação média no CGI-S a partir da randomização e taxas de resposta no CGI-I no estudo 2. [4]

Em um estudo de oito semanas com pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e redução dos níveis de prazer, interesse e energia (AK130931, n=274), o grupo fazendo uso de bupropiona de liberação prolongada apresentou melhora estatisticamente significativa sobre o placebo para o parâmetro primário, a mudança da linha de base na escala de autorresposta IDS escala nominal (p=0,018). Também foi mostrada significância estatística numa série de objetivos secundários, incluindo a avaliação clínica da IDS, CGI gravidade da doença e melhora. [5]

Em um estudo ativo controlado de 12 semanas de bupropiona de liberação prolongada (300-450 mg/dia) versus venlafaxina em pacientes adultos com TDM (WXL100368, n = 348), a bupropiona de liberação prolongada mostrou impacto significativamente menos negativo sobre o funcionamento sexual (o parâmetro primário; p=0,005) e uma eficácia global semelhante à da venlafaxina. A bupropiona de liberação prolongada e a venlafaxina são comparáveis conforme a avaliação da pontuação total HAMD-17, no item de humor depressivo, na subescala de melancolia do Bech, taxas de resposta HAMD-17 e mudança a partir da randomização no CGI-S. A significância estatística a favor da bupropiona de liberação prolongada versus venlafaxina mostrou-se para a proporção de pacientes que alcançaram a remissão na HAMD e resposta na CGI-I. [6]

Referências bibliográficas

[1] GlaxoSmithKline internal document HM/2005/00250/00 (Study WXL101497)
[2] GlaxoSmithKline internal document HM/2005/00248/00 (Study AK130939)
[3] GlaxoSmithKline internal document HM2005/00249/00 (Study AK130940)
[4] Clayton AH, Croft H, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Clin Psychiatry 2006; 67:736-746
[5] Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, Wightman DS, Modell JG. Extended-release bupropion for major depressive disorder with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry, 2006; 67:865-873
[6] Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Krishen A, Modell JG. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability. Journal of Neuropsychopharm, 2006;26(5);482-8

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina), com efeito mínimo na recaptação de indolaminas (serotonina) e que não inibe a monoaminoxidase (MAO). O mecanismo exato de ação da bupropiona, assim como o de muitos antidepressivos, é desconhecido. Presume-se que o mecanismo de ação da bupropiona seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos.
Em estudo com voluntários sadios, 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 (450 mg/dia) com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral da bupropiona a voluntários sadios, os picos de concentração plasmática são alcançados após aproximadamente cinco horas. A bupropiona e seus metabólitos apresentam cinética linear após administração crônica de 150 a 300 mg, diariamente. Não existem alterações significativas na absorção da bupropiona quando administrada com alimentos.

Distribuição

A bupropiona é largamente distribuída, com volume aparente de distribuição de aproximadamente 2.000 litros. A bupropiona e a hidroxibupropiona se ligam moderadamente às proteínas plasmáticas (84% e 77%, respectivamente). A extensão da ligação do metabólito treoidrobupropiona às proteínas é aproximadamente metade da observada com a bupropiona.

Metabolismo

A bupropiona é extensivamente metabolizada em humanos. Três metabólitos farmacologicamente ativos da bupropiona foram identificados no plasma: a hidroxibupropiona e os isômeros aminoálcool, treoidrobupropiona e eritroidrobupropiona. Estes metabólitos podem ter importância clínica quando suas concentrações plasmáticas são altas ou maiores que as da bupropiona. A eritroidrobupropiona não pôde ser medida no plasma após uma dose única de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada. Os metabólitos ativos são posteriormente metabolizados em metabólitos inativos e excretados na urina.
Estudos *in vitro* demonstram que a bupropiona é metabolizada em seus principais metabólitos ativos primariamente pelo CYP2B6, e que o sistema enzimático citocromo P450 não está envolvido na formação da treoidroxibupropiona (ver item "Interações Medicamentosas").
A bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores competitivos, relativamente fracos, da isoenzima CYP2D6, com valores de Ki de 21 e 13,3 μM, respectivamente. Em voluntários que metabolizam largamente pela isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de bupropiona e desipramina resultou em aumento da Concentração máxima ($C_{máx}$) e da área

sob a curva (ASC) da desipramina de duas e cinco vezes, respectivamente. Este efeito tende a permanecer por, pelo menos, sete dias após a última dose de bupropiona. Uma vez que a bupropiona não é metabolizada pela via CYP2D6, a desipramina não afeta a farmacocinética da bupropiona. Recomenda-se cuidado quando **Zetron XL®** é administrado com substratos da via CYP2D6 (ver item "Interações Medicamentosas").
Em animais, a bupropiona demonstrou induzir seu próprio metabolismo após administração subcrônica. Em humanos, não existem evidências de indução enzimática da bupropiona e hidroxibupropiona em voluntários ou pacientes recebendo as doses recomendadas de bupropiona por 10 a 45 dias.
Concentrações plasmáticas máximas de hidroxibupropiona são, aproximadamente, 10 vezes o nível de pico do fármaco no estado estacionário. Os tempos para as concentrações máximas para o eritroidrobupropiona e metabólitos treoidrobupropiona são semelhantes aos metabólitos da hidroxibupropiona.
Em humanos, as concentrações plasmáticas do pico de hidroxibupropiona ocorrem cerca de 7 horas após a administração de bupropiona de liberação prolongada.
Em um estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 100 mg duas vezes ao dia, reduziu a ASC e a $C_{máx}$ de bupropiona em 22% e 21%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ dos metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 0 a 44%.
Em um segundo estudo com voluntários saudáveis, ritonavir, numa dose de 600 mg duas vezes por dia, diminui a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 66% e 62%, respectivamente. A ASC e a $C_{máx}$ de metabólitos da bupropiona foram reduzidas a 42 e 78%, respectivamente.
Em outro estudo com voluntários saudáveis, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, diminuíram a ASC e a $C_{máx}$ da bupropiona em 57%. A ASC e a $C_{máx}$ da hidroxibupropiona foram reduzidas em 50% e 31%, respectivamente.

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

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

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

O revestimento insolúvel do comprimido de liberação prolongada pode permanecer intacto durante o trânsito gastrintestinal e ser eliminado nas fezes.

Pacientes com insuficiência renal
A eliminação da bupropiona e dos seus principais metabólitos pode ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver item "Advertências e Precauções"). Em indivíduos com danos renais moderados a graves ou insuficiência renal, a exposição à bupropiona e/ou seus metabólitos foi aumentada.

Pacientes com insuficiência hepática
A farmacocinética da bupropiona e dos seus metabólitos ativos não foi estatisticamente diferente em pacientes com cirrose leve a moderada, quando comparada a voluntários sadios. Entretanto, uma variação maior foi observada entre pacientes, individualmente. Em pacientes com cirrose hepática grave, a $C_{máx}$ e a área sob a curva (ASC) da bupropiona foram significativamente aumentadas (diferença média de, aproximadamente, 70% e três vezes, respectivamente) e mais variáveis, quando comparadas aos valores de voluntários sadios. O tempo de meia-vida também foi aumentado em, aproximadamente, 40%. Para os metabólitos, a $C_{máx}$ média foi menor (em aproximadamente 30 a 70%), a área sob a curva (ASC) média tendeu a ser maior (em aproximadamente 30 a 50%), o $T_{máx}$ médio foi retardado (em aproximadamente 20 horas) e as meias-vidas foram aumentadas (aproximadamente duas a quatro vezes), quando comparados aos valores encontrados em voluntários sadios (ver item "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 farmacocinético, de dose única e múltipla, sugeriu maior acúmulo da bupropiona e dos seus metabólitos nestes pacientes. A experiência clínica não identificou diferenças na tolerabilidade à bupropiona entre idosos e pacientes mais jovens. Entretanto, uma maior sensibilidade a este agente por acúmulo ou por outras patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada neste grupo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zetron XL® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à bupropiona ou a qualquer componente da fórmula. A bupropiona é contraindicada em pacientes com diagnóstico de epilepsia ou outros distúrbios convulsivos e diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa, uma vez que foi observada alta incidência de convulsões nestes pacientes quando a bupropiona foi administrada.
Zetron XL® não deve ser administrado em pacientes tratados com qualquer outro medicamento que contenha bupropiona, uma vez que a incidência das convulsões é dose-dependente.
É contraindicada a administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou o uso associado de bupropiona dentro de até 14 dias após a interrupção do tratamento com IMAOs.
Zetron XL® é contraindicado em pacientes em processo de descontinuação abrupta do uso de sedativos ou álcool.
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zetron XL® não deve ser utilizado concomitantemente com outros medicamentos que contenham bupropiona.

Convulsões
A dose recomendada de **Zetron XL®** não deve ser excedida, uma vez que a bupropiona está associada a risco de convulsão dose-dependente. 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 a fatores de risco predisponentes. Portanto, **Zetron XL®** deve ser administrado com extrema precaução em pacientes com uma ou mais condições predisponentes que possam baixar o limiar de convulsão. Estas incluem:
- histórico de traumatismo craniano;
- tumor no sistema nervoso central;
- histórico de convulsões;
- administração concomitante de medicamentos que baixem o limiar da convulsão.

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

Zetron XL® deve ser descontinuado e não deve ser reiniciado em pacientes que apresentem convulsão durante o tratamento.

Reações de hipersensibilidade
Zetron XL® deve ser suspenso imediatamente em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade durante o tratamento (ver item “Reações Adversas”). Os médicos devem estar cientes de que os sintomas podem permanecer, mesmo após a suspensão do medicamento. Portanto, um monitoramento clínico adequado deve ser providenciado.

ECG tipo Brugada
A bupropiona pode desmascarar a 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), que pode levar à parada cardíaca e/ou morte súbita. Recomenda-se cautela em pacientes com síndrome de Brugada ou fatores de risco, como histórico familiar de parada cardíaca ou morte súbita.

Insuficiência hepática
No fígado, a bupropiona é extensamente metabolizada em metabólitos ativos, que serão posteriormente metabolizados. Não existe diferença estatisticamente significativa na farmacocinética da bupropiona entre pacientes com cirrose hepática moderada e voluntários saudáveis. Entretanto, os níveis plasmáticos de bupropiona apresentaram maior variabilidade entre pacientes individuais. Portanto, **Zetron XL®** deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática, e a redução na frequência das doses deve ser considerada em pacientes com cirrose hepática leve a moderada (ver itens “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas”, em “Características Farmacológicas”).
Zetron XL® deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes pacientes, a frequência das doses deverá ser reduzida, uma vez que níveis sanguíneos de bupropiona podem mostrar-se

substancialmente aumentados, podendo ocorrer acúmulo da substância numa extensão maior do que a usual (ver itens "Posologia e Modo de Usar" e "Propriedades Farmacocinéticas", em "Características Farmacológicas").
Todos os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados, em virtude da possibilidade de efeitos adversos, que podem indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos, como insônia, boca seca e convulsões.

Insuficiência renal
Após a passagem pelo fígado, a bupropiona é metabolizada, e os metabólitos ativos serão posteriormente metabolizados e excretados pelos rins. Portanto, os pacientes com insuficiência renal devem iniciar o tratamento com doses e/ou frequência reduzidas, uma vez que tanto a bupropiona quanto seus metabólitos tendem a se acumular numa extensão maior do que a usual nestes indivíduos. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado em relação às possíveis reações adversas (por exemplo: insônia, boca seca e convulsões), que poderiam indicar altos níveis da droga ou de seus metabólitos.

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

Crianças e adolescentes menores de 18 anos
O tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes com desordem depressiva principal e outras desordens psiquiátricas.

Agravamento clínico e risco de suicídio associados a transtornos psiquiátricos
Os pacientes com depressão podem experimentar agravamento dos sintomas depressivos e/ou o aparecimento de ideação e comportamentos suicidas (suicidalidade), quer estejam ou não tomando medicações antidepressivas. Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como há a possibilidade de que não ocorra melhora durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados para detecção de agravamento clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e suicidalidade, principalmente no início de um ciclo de tratamento ou nas ocasiões de mudança da dose, seja aumento ou diminuição. Segundo a experiência clínica geral com todos os tratamentos antidepressivos, o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais de recuperação.
Pacientes com histórico de comportamento e pensamentos suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes que exibem grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento correm maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Além disso, uma metanálise de ensaios clínicos de medicamentos antidepressivos controlados por placebo em adultos com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos 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.
Os pacientes (e as pessoas que cuidam deles) devem ser alertados sobre a necessidade de estarem atentos para qualquer agravamento da doença (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideação/comportamento suicidas ou pensamentos sobre ferir a si mesmos e devem buscar assistência médica imediatamente se esses sintomas surgirem.
Deve-se reconhecer que o início de alguns sintomas neuropsiquiátricos pode estar relacionados tanto com a doença subjacente ou com a terapia medicamentosa (ver itens "Sintomas neuropsiquiátricos, incluindo mania e transtorno bipolar" abaixo e "Reações Adversas").

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

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

transtorno bipolar. Essa avaliação deve englobar histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Doença cardiovascular
É limitada a experiência clínica com o uso de bupropiona para tratar depressão em pacientes com doença cardiovascular. Deve-se ter cautela se **Zetron XL®** for usado nestes pacientes. No entanto, bupropiona demonstrou ser bem tolerada em um estudo para interrupção do tabagismo em pacientes com doença cardiovascular isquêmica.

Pressão arterial
Em um estudo com indivíduos não-deprimidos (incluindo fumantes e não-fumantes) com hipertensão de Estágio I não-tratada, bupropiona não produziu efeito estatisticamente significativo sobre a pressão arterial. No entanto, relatos espontâneos de aumento da pressão arterial (algumas vezes, severo) foram recebidos (ver item "Reações Adversas"), e o uso concomitante de bupropiona e um Sistema Transdérmico de Nicotina pode resultar em elevações da pressão arterial (ver item "Interações Medicamentosas").

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

Síndrome da serotonina
A síndrome da serotonina foi relatada quando a bupropiona é coadministrada com medicamentos conhecidos por estarem associados à síndrome da serotonina, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina norepinefrina (IRSNs). Se o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se a observação cuidadosa do paciente, particularmente durante o início do tratamento e aumentos de dose (ver item "Interações Medicamentosas").

A síndrome da serotonina também foi relatada em casos de superdosagem com bupropiona (ver item "Superdose").

Efeitos na capacidade de dirigir 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, habilidade cognitivas e motoras. Desta forma, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que **Zetron XL®** não afetou adversamente seu desempenho.
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Fertilidade
Não existem dados sobre o efeito da bupropiona na fertilidade humana. Um estudo de reprodução em ratas não apresentou evidências de alteração da fertilidade em doses de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m².

Gravidez
Alguns estudos epidemiológicos sobre os resultados da gravidez após a exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre têm relatado uma associação com o aumento do risco de algumas malformações congênitas cardiovasculares. Estes resultados não são consistentes em todos os estudos. O médico deverá ponderar a opção de tratamentos alternativos em mulheres que estão grávidas ou que estão planejando engravidar, e só devem prescrever bupropiona se os benefícios esperados forem maiores que os riscos potenciais.
A proporção de defeitos cardíacos congênitos observada prospectivamente em gestações com exposição pré-natal à bupropiona no primeiro trimestre no Registro Internacional de Gravidez (International Pregnancy Registry) foi 9/675 (1,3%).
Um estudo retrospectivo de banco de dados de atendimento 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-nascidos 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 autorrelato 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 incluía 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.

Categoria D de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

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

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

Teratogenicidade
Não há evidências de teratogenicidade em ratos ou coelhos em doses de até 11 e 7 vezes a dose humana máxima recomendada, com base em mg/m^2, respectivamente (a exposição em altas doses em um dos estudos com ratos, a 300 mg/kg/dia, foi 1,7 vezes a dose humana, com base nos valores de ASC no estado de equilíbrio). Em coelhos, um leve aumento em alterações no esqueleto (aumento da incidência de variação anatômica comum de uma costela torácica acessória e ossificação tardia de falanges) foi observado em doses aproximadamente iguais à dose máxima humana ou superiores, e o peso fetal diminuiu em doses maternais tóxicas. Em exposições de até 7 vezes a dose humana máxima recomendada com base em mg/m^2, nenhum evento adverso foi observado nos descendentes de ratos em que a bupropiona foi administrada antes do acasalamento e durante a gravidez e lactação.

Reações cutâneas adversas graves (SCARs)
Reações cutâneas adversas graves (SCARs), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), potencialmente fatais ou com risco de morte, foram relatadas em associação ao tratamento com bupropiona.
Os pacientes devem ser orientados quanto aos sinais e sintomas dessas reações e monitorados cuidadosamente para o surgimento de alterações cutâneas. Caso apareçam sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a bupropiona deve ser descontinuada imediatamente, devendo-se considerar tratamento alternativo, conforme apropriado.
Se o paciente desenvolver uma reação grave, como SJS, NET, PEGA ou DRESS, associada ao uso de bupropiona, o tratamento não deve ser reiniciado em hipótese alguma.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Estudos *in vitro* indicam que a bupropiona é metabolizada em seu principal metabólito ativo, a hidroxibupropiona, principalmente através do citocromo P450 2B6 (CYP2B6) (ver item "Propriedades Farmacocinéticas", em "Características Farmacológicas"). Deve-se ter cuidado ao administrar **Zetron XL®** concomitantemente com drogas que afetam a isoenzima CYP2B6, como orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida, triclopidina e clopidogrel.
Embora a bupropiona não seja metabolizada pela isoenzima CYP2D6, estudos *in vitro* com citocromos P450 humanos têm demonstrado que a bupropiona e a hidroxibupropiona são inibidores da via CYP2D6. Em um estudo de farmacocinética em humanos, a administração de bupropiona aumentou os níveis plasmáticos da desipramina. Este efeito foi mantido por pelo menos sete dias após a última dose de bupropiona. A terapia concomitante com drogas predominantemente

metabolizadas por esta isoenzima (como betabloqueadores, antiarrítmicos, ISRSs, TCAs, antipsicóticos) deve ser iniciada pela dose inferior, segundo a faixa de doses da medicação concomitante. Se **Zetron XL®** for adicionado ao tratamento em pacientes que já estejam recebendo drogas metabolizadas pela isoenzima CYP2D6, deve ser considerada a redução da dose da medicação original, particularmente para aquelas medicações concomitantes com estreito índice terapêutico (ver item "Propriedades Farmacocinéticas", em "Características Farmacológicas").

Drogas que requerem ativação metabólica pelo CYP2D6, a fim de serem eficazes (por exemplo, tamoxifeno), podem ter uma eficácia reduzida quando administradas concomitantemente com inibidores da CYP2D6, como a bupropiona.
Embora o citalopram (um ISRS) não seja primariamente metabolizado pelo CYP2D6, em um estudo, a bupropiona aumentou a $C_{máx}$ e a ASC do citalopram em 30% e 40%, respectivamente.

Uma vez que a bupropiona é extensamente metabolizada, a coadministração com drogas capazes de induzir o metabolismo (como carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, ritonavir e efavirenz) ou inibi-lo pode afetar sua atividade clínica.

Em uma série de estudos com pacientes sadios, ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia, ou 600 mg, duas vezes ao dia) ou ritonavir 100 mg associado a lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia, reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose-dependente em aproximadamente 20% a 80%. De modo similar, efavirenz 600 mg, uma vez por dia por duas semanas, reduziu a exposição da bupropiona e de seus principais metabólitos de maneira dose-dependente em aproximadamente 55%. Acredita-se que esse efeito do ritonavir, ritonavir associado a lopinavir e do efavirenz ocorra devido à indução do metabolismo da bupropiona. Pacientes que estejam recebendo qualquer uma dessas drogas associadas à bupropiona podem precisar de doses maiores de bupropiona, mas a dose máxima recomendada não deve ser excedida.

Mesmo não havendo estudos clínicos que identifiquem interações farmacocinéticas entre a bupropiona e o álcool, existem raros relatos de eventos adversos neuropsiquiátricos ou redução da tolerância alcoólica em pacientes que fazem uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento. O consumo de álcool durante o tratamento deve ser minimizado ou evitado.
Os dados pós-comercialização mostram uma possível interação farmacodinâmica entre bupropiona e ISRSs e IRSNs resultando em um risco aumentado de síndrome da serotonina (ver item "Advertências e Precauções").
Dados clínicos limitados sugerem uma alta incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam bupropiona juntamente com levodopa ou amantadina. A administração concomitante de **Zetron XL®** em pacientes que tomam levodopa ou amantadina deve ser feita com cautela.
O uso concomitante de **Zetron XL®** e Sistemas Transdérmicos de Nicotina (STN) pode resultar na elevação da pressão sanguínea.

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

A coadministração de digoxina com bupropiona pode diminuir os níveis de digoxina.
A ASC_{0-24h} de digoxina diminuiu 1,6 vezes e o clearance renal aumentou 1,8 vezes em um estudo com voluntários sadios.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).
Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em 65 dias.

Zetron XL® tem um prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação do produto, impressa na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico e características organolépticas
Zetron XL® se apresenta como comprimido revestido circular, biconvexo, liso, com coloração branca a levemente amarelada e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de **Zetron XL®** devem ser engolidos inteiros. Os comprimidos não podem ser partidos, triturados ou mastigados, pois isto pode ocasionar aumento no risco de efeitos adversos, incluindo convulsões. **Zetron XL®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Adultos

A dose diária máxima de **Zetron XL®** é 300 mg.
Deve haver um intervalo de, pelo menos, 24 horas entre doses sucessivas.

Insônia é um efeito adverso muito comum, frequentemente transitório, e pode ser reduzido evitando-se a administração do medicamento próxima ao horário de dormir (contanto que haja o intervalo de, no mínimo, 24 horas entre as doses) ou, se clinicamente indicado, reduzir a dose.

Tratamento inicial:

A dose inicial é de 150 mg, administrada como dose única diária, pela manhã. Pacientes que não estão respondendo adequadamente à dose de 150 mg/dia podem se beneficiar com um aumento para a dose adulta usual de 300 mg/dia, administrada pela manhã. A dose diária máxima é de 300 mg, uma vez ao dia.
O início da ação da bupropiona foi observado no período de 14 dias após o início do tratamento.
O efeito antidepressivo completo do **Zetron XL®** pode não ser evidente até depois de algumas semanas de tratamento, assim como acontece com quase todos os antidepressivos.

Pacientes que estavam em tratamento com Zetron® ou outro medicamento contendo cloridrato de bupropiona de liberação lenta

Quando se altera o tratamento de cloridrato de bupropiona de liberação lenta, como **Zetron®**, para os comprimidos de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada, como **Zetron XL®**, deve-se administrar, quando possível, a mesma dose máxima diária.
Os pacientes que estão atualmente sendo tratados com 300 mg/dia de cloridrato de bupropiona de liberação lenta, como **Zetron®** (por exemplo, 150 mg duas vezes ao dia), podem ter a terapia trocada para 300 mg de **Zetron XL®** uma vez por dia.

Terapêutica de manutenção:

Considera-se que episódios agudos de depressão necessitam de seis meses ou mais de tratamento com drogas antidepressivas.
Zetron XL® (300 mg/dia) tem demonstrado eficácia durante tratamentos prolongados (estudos com até um ano de duração).

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos

Não é indicado o uso de **Zetron XL®** em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver item "Advertências e Precauções"). A segurança e eficácia do **Zetron XL®** comprimidos em pacientes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Idosos

Uma maior sensibilidade de alguns idosos à bupropiona não pode ser descartada. Assim, a redução na frequência e/ou na dose pode ser necessária (ver item "Advertências e Precauções").

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Zetron XL® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Face à maior variação da farmacocinética em pacientes com cirrose hepática leve a moderada, deve ser considerada a redução na frequência da dosagem (ver item "Advertências e Precauções"). Nestes casos, **Zetron XL®** deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com cirrose hepática grave. Nestes pacientes, a dose não deve exceder 150 mg em dias alternados (ver item "Advertências e Precauções").

Uso em pacientes com insuficiência renal

O tratamento de pacientes com insuficiência renal deve ser iniciado com frequência e/ou dose reduzidas, uma vez que a bupropiona e seus metabólitos ativos podem se acumular nestes pacientes mais que o normal (ver item "Advertências e Precauções").
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados abaixo fornecem informações sobre as reações adversas, identificadas em estudos clínicos, listadas por frequência das reações.

Reações muito comuns (> 1/10): insônia, cefaleia, boca seca, transtornos gastrintestinais como náusea e vômito.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): reações de hipersensibilidade, como urticária, anorexia, agitação, ansiedade, tremor, vertigem, transtornos no paladar, transtornos na visão, tinido, aumento da pressão sanguínea (em alguns casos, grave), calor e rubor, dor abdominal, constipação, *rash* (erupções cutâneas), prurido, sudorese, febre, dores no peito, astenia.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): perda de peso, depressão, confusão mental, taquicardia, distúrbios de concentração.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): convulsões (ver item "Advertências e Precauções").

Reações muito raras (< 1/10.000): reações de hipersensibilidade mais graves, incluindo angioedema, dispneia, broncoespasmo e choque anafilático; artralgia, mialgia e febre também foram relatadas em associação com rash e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Esses sintomas podem lembrar a Doença do soro. Agressão, hostilidade, irritabilidade, inquietação, alucinações, sonhos anormais, despersonalização, delírio, ideação paranoide; ataque de pânico; alterações da glicemia; hiponatremia; distonia, ataxia, parkinsonismo, alterações na coordenação motora, alterações de memória, parestesias, disfemia, síncopes; palpitações; vasodilatação, hipotensão postural; elevação no nível de enzimas hepáticas, icterícia, hepatite; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de lúpus eritematoso sistêmico agravado, lúpus eritematoso cutâneo, pustulose exantemática generalizada aguda; movimentos involuntários; aumento da frequência urinária ou retenção urinária, incontinência urinária, alopecia.

Dados pós-comercialização
As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de bupropiona de liberação prolongada. Uma vez que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população com tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer uma relação de exposição à droga.
Gerais: artralgia, mialgia e febre com erupção cutânea e outros sintomas sugestivos de hipersensibilidade tardia. Estes sintomas podem assemelhar-se à doença do soro (ver item "Advertências e Precauções");
Cardiovascular: hipertensão (em alguns casos grave), hipotensão ortostática, bloqueio cardíaco de terceiro grau;
Endócrino: síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hiperglicemia e hipoglicemia;
Gastrointestinal: esofagite e hepatite;
Circulatório e linfático: equimose, leucocitose, leucopenia e trombocitopenia. Alterações no INR e/ou TP, raramente associadas a complicações hemorrágicas ou trombóticas, foram observadas quando a bupropiona foi coadministrada com varfarina;
Musculoesquelético: rigidez muscular/rabdomiólise e fraqueza muscular;
Sistema nervoso: agressão, coma, suicídio completo, delírio, sonhos anormais, ideias paranoicas, parestesia, inquietação, tentativa de suicídio e discinesia tardia desmascarada;
Pele e anexos da pele: síndrome de Stevens-Johnson (SJS), angioedema, dermatite esfoliativa e urticária, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS);
Sentidos especiais: tinido e aumento da pressão intraocular.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram descritos casos de ingestão aguda de doses até 10 vezes maiores que as doses terapêuticas máximas. Além dos eventos descritos no item Reações Adversas, a superdosagem tem ocasionado sintomas que incluem sonolência, redução do nível de consciência e alterações ECGs, tais como distúrbios de condução (incluindo prolongamento do intervalo QRS) e arritmias. Foram relatados alguns casos que resultaram em morte.
Tratamento: na ocorrência de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado. ECG e sinais vitais devem ser monitorados. É necessário assegurar oxigenação e ventilação adequadas. O uso de carvão ativado também é recomendado. Não se conhece nenhum antídoto específico para a bupropiona. O gerenciamento futuro deve ser feito de acordo com as indicações clínicas e as recomendações do centro de toxicologia de referência, quando disponível.

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0033.0111

Registrado por:
Libbs Farmacêutica Ltda.
Avenida Marquês de São Vicente, 2219 - 2° andar – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por:
Libbs Farmacêutica Ltda.
Embu das Artes – SP
Indústria Brasileira
www.libbs.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/07/2026.







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 expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/10/2026	Gerado no momento do peticionamento	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
13/02/2026	0152293/26-4	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60

21/08/2025	1129910/25-3	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60
30/10/2024	1490211/24-1	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESSE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESSE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 10 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 60

29/02/2024	0251936244	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60
17/04/2023	0382531230	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60
20/05/2022	3246690227	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2013	0009561/14-3	SIMILAR - Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no País	30/01/2017	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10
				0009553/14-2	SIMILAR - Inclusão de nova concentração já registrada no País				

16/09/2021	3668470219	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60
30/06/2021	2531614214	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. Reações Adversas VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60
31/03/2021	1232105/21-2	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 10 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 150 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 60

27/07/2017	1569235173	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Características farmacológicas - Reações adversas	VP/VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30
02/05/2016	1657341162	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2016		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2016	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Interações medicamentosas Dizeres Legais	VP/VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30
06/08/2015	0695394158	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2012	0662584123	10206 – SIMILAR – Alteração Maior de Excipiente	01/06/2015	Composição	VP/VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30
11/05/2015	0412748150	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2015	0412748150	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2015	VPS 9. Reações Adversas VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30
19/11/2014	1040823141	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2014	1040823141	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2014	- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30
28/07/2014	0609246142	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	0609246142	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	- Advertências e precauções - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30

14/11/2013	0961016132	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2013	0961016132	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2013	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 10 150 MG COM REV LIB LENT CT BL AL PLAS INC X 30