

Rio de Janeiro, 19 de Outubro de 2012

Prezado(a) Doutor(a),

Assunto: Wellbutrin®/Zyban® (Atualização de segurança da bupropiona – possível risco aumentado de algumas malformações cardiovasculares congênitas)

Indicação Terapêutica

- Tratamento da depressão aguda (Wellbutrin® XL, Wellbutrin® SR)
- Prevenção de recidivas e rebotes de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória (Wellbutrin® XL, Wellbutrin® SR)
- Tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na cessação tabágica (Zyban®)

A GSK recebeu recentemente os resultados de um estudo epidemiológico que investiga o risco de malformações cardiovasculares após exposição a bupropiona durante o primeiro trimestre de gravidez. A consideração desses dados adicionais, juntamente com resultados de outros estudos sobre o mesmo tema, sugere um possível risco aumentado de algumas malformações cardiovasculares congênitas. Alguns dados sugerem um possível risco aumentado de defeitos do septo ventricular e também um possível risco aumentado de defeitos de escoamento do trato cardíaco esquerdo, porém os resultados não são consistentes em todos os estudos. Nenhuma associação foi observada quando todos os tipos de malformações cardiovasculares foram considerados como um grupo.

A GSK está informando os profissionais de saúde sobre esse potencial risco.

Informações Importantes

- A GSK está alterando as informações sobre gravidez nas bulas de todos os nossos produtos contendo bupropiona.
- Essa informação é relevante para todas as mulheres que estão planejando engravidar ou estão grávidas.

- Existe um potencial aumento no risco de algumas malformações cardiovasculares congênitas quando a mãe é exposta a bupropiona durante o primeiro trimestre de gestação.
- Através dos conjuntos de dados que foram avaliados, malformações cardiovasculares foram raras e os tipos de defeitos cardiovasculares observados foram inconsistentes.
- A GSK considera que os profissionais de saúde devem estar cientes desse risco potencial, apesar dos dados inconsistentes.

Ações que estão sendo tomadas pela GSK

- A GSK está atualizando o texto da seção Gravidez e Lactação em Advertências e Riscos do Medicamento nas bulas (destinada a profissionais de saúde e destinada aos pacientes) de todos os produtos GSK contendo bupropiona e considera importante deixar os prescritores cientes dessa informação.
- A GSK está comunicando essa informação às Autoridades Regulatórias e aos Profissionais de Saúde e continuará monitorando todas as fontes para dados de malformações cardiovasculares congênitas.

Ações a serem tomadas pelos Profissionais de Saúde

Os médicos devem considerar a nova informação relativa a bupropiona e o potencial de algumas malformações cardiovasculares congênitas. 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.

Bula Revisada

Em **vermelho** texto que será incluído na bula, em ~~azul~~ texto que será excluído e em preto texto sem alteração. Estas alterações serão submetidas à ANVISA até o dia 12/11/2012.

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 segurança do uso da bupropiona na gravidez humana não foi estabelecida.~~

~~A administração de bupropiona durante a gravidez somente deve ser considerada se os efeitos benéficos esperados forem maiores que os riscos em potencial.~~

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

Em um estudo retrospectivo de banco de dados de atendimento ~~no qual foram avaliados dados secundários de um programa de gerenciamento em saúde~~ ($n = 7.005$ bebês), a frequência de malformações congênitas (2,3%) ou malformações cardiovasculares (1,1%) em bebês de gestantes que fizeram uso de bupropiona no primeiro trimestre de gravidez ($n = 1.213$ bebês) não foi maior que a observada com pacientes que fizeram uso de outros antidepressivos durante o primeiro trimestre ($n = 4.743$ bebês; 2,3% de malformações congênitas e 1,1% de malformações cardiovasculares) ou bupropiona após o primeiro trimestre ($n = 1.049$ bebês; 2,2% e 1%, respectivamente).

Em uma análise retrospectiva de caso-controle, utilizando dados do Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos de Nascimento (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 auto-relato 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.

~~A avaliação de estudos em animais não indica efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação ao desenvolvimento embrio-fetal no curso da gestação ou no desenvolvimento peri e pós-natal.~~

Categoria “D” ~~“B”~~ de risco na gravidez.

~~Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.~~

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez”.

Informações de suporte

Quatro estudos forneceram dados sobre o risco de malformações cardiovasculares após exposição a bupropiona durante o primeiro trimestre de gravidez e os resultados estão resumidos a seguir:

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

Em um estudo retrospectivo de banco de dados de atendimento (n = 7.005 bebês) usando os dados do *United Healthcare* (Cole et al., 2007), mostrou que crianças expostas à bupropiona durante o primeiro trimestre (n = 1.213) foram, sem maior risco de malformações congênitas globais (OR ajustado = 0,97, 95% CI 0,52; 1,80) ou cardiovasculares (95% CI 0,62; 1,45 OR ajustado = 0,95), comparadas com crianças expostas a outros antidepressivos (n = 4.743) durante o primeiro trimestre. Não foi observado nenhum aumento do risco de malformações congênitas, globais (OR ajustado = 1,00, 95% CI 0,57; 1,73) ou cardiovasculares (OR ajustado = 1,07, 95% CI: 0,48; 2,40) em recém-nascidos expostos à bupropiona durante o primeiro trimestre em comparação àqueles expostos a bupropiona fora do primeiro trimestre (n = 1049).

Em uma análise retrospectiva de caso-controle, utilizando dados do *National Birth Defects Prevention Study* (Alwan et al., 2010), 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 auto-relato 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 dados 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; OR ajustado= 2,5 IC 95% 1,3; 5,0) após o uso de bupropiona durante o primeiro trimestre.

Para fins de referência, com base em dados do *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* (MACDP), a prevalência de defeitos de escoamento do trato cardíaco esquerdo na população em geral é estimada em 0,82/1000 nascidos vivos e a prevalência de defeitos do septo ventricular é estimada em 4,18/1000 nascidos vivos (Reller et al., 2008).

Alguns dos estudos acima sobre resultados de gestações após a exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre relataram associação com risco aumentado de certas malformações cardiovasculares congênitas. No entanto, os achados cardiovasculares específicos não são consistentes entre estes estudos. Além disso, tanto o estudo de Cole et al. quanto o de Alwan et al. não encontraram nenhum aumento do risco, quando todos os tipos de malformações cardiovasculares foram considerados como um grupo.

Informações adicionais

Em caso de qualquer questionamento sobre essa nova informação, favor contactar o Serviço de Informação Médica da GSK através do DDG 0800 701 22 33.

Atenciosamente,



Antonio Carlos José
Diretor Médico e Regulatório - GSK Brasil

Referências

Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM. Maternal Use of Bupropion and Risk for Congenital Heart Defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:52.e1-6

Cole JA, Oh KS, Chiang CC, Walker AM, Haight BR, Modell JG. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007; 16: 474-484.

Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008; 153: 807-813.

The Bupropion Pregnancy Registry. Final Report: 1 September 1997 through 31 March 2008. Wilmington, NC; 2008.

http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/bup_report_final_2008.pdf

WWE115433 First Trimester Exposure to Bupropion in Relation to the Risk of Cardiac Defects.