

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

WELLBUTRIN XL 300 mg yavaş salımlı film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bupropiyon hidroklorür 300 mg

Yardımcı maddeler:

Etil alkol 95% y.m

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yavaş salımlı film kaplı tablet.

Bir yüzünde GS5YZ baskısı bulunan, kremi beyazdan açık sarıya değişen renklerde olan yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

WELLBUTRIN XL, depresyon tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinler

Önerilen doz, günde bir defa 150 miligramdır. Bu dozun 4 hafta kullanılmasından sonra düzelme sağlanamazsa doz, günde bir defa 300 miligrama yükseltilebilir. Ardı ardına kullanılan dozlar arasında en az 24 saat bulunmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bupropiyonun etkisinin, tedaviye başlanmasından sonra 14 gün içinde başladığı bildirilmiştir. Bütün antidepresan ilaçlarda olduğu gibi WELLBUTRIN XL tedavisinde de tam antidepresan etki tedaviye haftalarca devam edilinceye kadar belirgin olmayabilir.

İdame tedavisi

Depresyon tedavisi için, akut depresyon ataklarında antidepresan ilaç tedavisine 6 ay veya daha uzun süre devam edilmesi gerektiği, genellikle kabul edilir. Bupropiyonun 1 yıla kadar uzun süreli tedavide etkili olduğu gösterilmiştir

WELLBUTRIN XL tedavisinin kesilmesi

WELLBUTRIN XL ile yapılan klinik çalışmalarda ilaç kesilme reaksiyonları gözlenmemiştir. Tedaviye son verileceği zaman, kademeli doz azaltımına ihtiyaç yoktur. Bupropiyon katekolaminlerin nöronal geri alımının seçici bir inhibitörüdür ve bir geri tepme etkisi veya ilacı bırakma reaksiyonları olasılık dışı bırakılamaz.

Uygulama şekli:

WELLBUTRIN XL tablet, bütün olarak yutulmalıdır. Nöbetler dahil olmak üzere advers olay riskinde artışa neden olabileceğinden tabletler kesilmemeli, ezilmemeli ya da çiğnenmemelidir.

WELLBUTRIN XL tablet, aç ya da tok karına alınabilir.

Uykusuzluk, çok sık görülen, ancak çoğu zaman geçici bir advers olaydır. Günlük dozların, yatarken alınmasından kaçınılması (dozlar arasında en az 24 saat bulunması koşuluyla) veya klinik bakımdan dozun azaltılması, uykusuzluğun azalmasını sağlayabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, bupropiyon ve aktif metabolitleri normale kıyasla daha fazla birikebileceğinden, önerilen doz günde bir defa 150 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ile orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Hafif ile orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetikteki değişkenlik daha yüksek olduğundan, bu hastalarda önerilen doz günde bir defa 150 mg'dır. WELLBUTRIN XL şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar ve adolesanlar– Majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklarda ve adolesanlarda antidepresan ilaç tedavisi, intihar düşüncesinde ve davranışında artış riski ile ilişkilidir.

WELLBUTRIN XL, çocuklarda veya 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır. WELLBUTRIN XL'in 18 yaşından küçük hastalardaki güvenilirliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda etkililik belirsizdir.. Klinik bir çalışmada, yaşlı kişiler yetişkinlerle aynı doz rejimini takip etmiştir. Bazı yaşlı hastalarda duyarlılığın daha fazla olacağı göz ardı edilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

WELLBUTRIN XL, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Bupropiyona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Nöbet insidansı doza bağlı olduğundan bupropiyon içeren herhangi bir başka ilaçla birlikte kullanılmasında,
- Halen nöbet bozukluğu olan veya nöbet hikayesi olan hastalarda,
- Bilinen merkezi sinir sistemi tümörü olan hastalarda,
- Tedavi sırasında herhangi bir zamanda alkol ya da kullanımının durdurulmasına nöbet riskinin eşlik ettiği bilinen herhangi bir ilaç (özellikle benzodiazepinler ve benzodiazepin-benzeri ilaçlar) kullanmayı birdenbire bırakan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda,
- Bulimia veya anoreksia nervoza teşhisi konulan veya bu bozuklukları daha önce bulunan hastalarda,

WELLBUTRIN XL ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) birlikte kullanılması kontrendikedir. İrreversibl MAO inhibitörlerinin kullanılmasının durdurulmasından sonra WELLBUTRIN XL tedavisine başlanabilmesi için aradan en az 14 gün geçmiş olmalıdır; reversibl MAO inhibitörlerinin kullanılmasının durdurulmasından sonra 24 saat geçmiş olması, WELLBUTRIN XL tedavisine başlanabilmesi açısından yeterlidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbetler :

Bupropiyon tedavisine doza bağlı nöbet riski eşlik ettiğinden, modifiye salınlı bupropiyon tabletlerinde önerilen doz aşılmamalıdır. Günde 450 miligrama varan dozların kullanıldığı klinik çalışmalar sırasında modifiye salınlı bupropiyon tedavisine eşlik ettiği bildirilen tüm nöbet insidansı yaklaşık % 0.1'dir.

WELLBUTRIN XL tedavisine eşlik eden nöbet riski, nöbet eşiğini düşüren, nöbetlere zemin hazırlayan risk faktörlerinin varlığında artar. Bu bakımdan WELLBUTRIN XL, nöbet eşiğinin düşmesine zemin hazırlayan bir veya birkaç durumun mevcut olduğu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bütün hastalar, aşağıdakiler dahil, nöbetlere zemin hazırlayan risk faktörlerinin mevcut olup olmadığı konusunda değerlendirilmelidir:

Nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen diğer ilaçların (antipsikotikler, antidepresanlar, sıtma tedavisi ilaçları, tramadol, teofilin, sistemik steroidler, kinolonlar ve sedatif etkisi olan antihistaminikler) WELLBUTRIN XL ile birlikte kullanılması

Kötü amaçla alkol kullanımı (bkz. Bölüm 4.3)

Kafa travması hikayesi

Hipoglisemik ilaçlarla veya insülinle tedavi edilmekte olan diyabet

Merkez sinir sistemi uyarıcılarının veya iştah kesici ilaçların kullanılması

Tedavi sırasında nöbet gelişen hastalarda WELLBUTRIN XL kullanılmasına son verilmelidir; bu hastalarda WELLBUTRIN XL kullanılması önerilmez.

Etkileşimler (bkz. Bölüm 4.5)

Bupropiyonun veya metabolitlerinin plazma düzeyleri, farmakokinetik etkileşimlere bağlı olarak değişebileceğinden ağız kuruluğu, uykusuzluk, nöbetler gibi istenmeyen etkilerin gelişme olasılığının artmasına neden olabilir. Bu nedenle bupropiyonun, bupropiyon metabolizmasının induksiyonuna veya inhibisyonuna yol açan ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılması gerekir.

Bupropiyon, sitokrom P450 2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe eder. Bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların bupropiyonla birlikte kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Nöropsikiyatrik semptomlar

Klinik durumun kötüleşmesi ve psikiyatrik bozukluklara eşlik eden intihar riski

Depresyon hastalarındaki depresif semptomlar ve/veya intihar düşüncesinin ve davranışlarının ortaya çıkması, antidepresan ilaç kullanıp kullanılmalarına bakmaksızın kötüleşebilir ve bu risk, önemli ölçüde remisyon sağlanıncaya kadar devam eder. Düzelmeye, tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha uzun süre olmayabileceğinden hastalar; özellikle tedavinin başlangıcında veya doz değişiklikleri (artma veya azalma) sırasında, klinik durumun kötüleşmesi (yeni semptomlar gelişmesi dahil) ve intihar düşünceleri/davranışları açısından yakından izlenmelidir. İyileşmenin erken evrelerinde intihar riskinin artabileceği genellikle, bütün antidepresanlarla edinilen klinik tecrübelerle sabittir.

UYARI:

Antidepresanların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımının, intihar düşüncesi ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde, hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerle yakinen izlenmesi gereklidir. WELLBUTRIN XL'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım endikasyonu yoktur.

WELLBUTRIN XL sigarayı bırakma tedavisinde endike değildir. Fakat bupropiyon içeren diğer ilaçlar endikedir. Bupropiyon kullanan hastalarda depresyon, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil, fakat bunlarla sınırlı olmayan, ciddi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Bazı vakalarda semptomlar sigarayı bırakan hastalardaki nikotin yoksunluğu semptomları nedeniyle karmaşık hale gelebilmektedir. Depresif duygu durumu nikotin yoksunluğunun belirtisi olabilir. Sigarayı ilaçsız bırakma girişiminde bulunan hastalarda seyrek olarak intihar düşüncesi de dahil olmak üzere depresyon raporlanmıştır. Bununla beraber bu semptomların bazıları sigara içmeye devam eden bupropiyon alan hastalarda da görülmüştür.

Bupropiyon kullanan tüm hastalar, davranış değişikliği, saldırganlık, ajitasyon, depresif duygu durumu, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil nöropsikiyatrik semptomlar için gözlemlenmelidir. Önceden varolan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi ve intihar eylemi gibi durumların yanı sıra yukarıdaki semptomlar da bupropiyon içeren diğer ilaçlar kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Bu semptomlar bildirildiğinde, vakaların çoğu bupropiyon içeren diğer ilaçları kullananlarda, fakat bazıları bupropiyon içeren diğer ilaçların tedavisinin sona erdirilmesini

takiben görülmüştür. Bu olaylar, önceden bilinen psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan hastalarda görülmüştür; bazılarında psikiyatrik hastalığın kötüleştiği görülmüştür. Şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk gibi ciddi psikiyatrik hastalıkları olan hastalar bupropiyon içeren diğer ilaçların pazarlama öncesi çalışmalarında yer almamışlardır.

Bupropiyon içeren diğer ilaçlar ile sigarayı bırakmayı deneyen hastalar, aileleri ve bakıcıları, hasta için atipik olan ajitasyon, saldırganlık, depresif duygu durumu ya da davranış veya düşünce değişikliği fark edilirse ya da hastada intihar düşüncesi gelişirse veya intihar teşebbüsünde bulunursa, bupropiyon içeren diğer ilaçların kullanımının bırakılması ve derhal doktoruna ulaşılması konusunda uyarılmalıdır. Bir çok pazarlama sonrası vakada, bupropiyon içeren diğer ilaçlar bırakıldıktan sonra semptomların kaybolduğu bildirilmiştir. Fakat bazı vakalarda semptomlar devam etmiştir; bu nedenle semptomlar kaybolana kadar takibin devamı ve destekleyici bakım sağlanmalıdır.

Bupropiyon içeren diğer ilaçların sigarayı bırakmadaki riskleri ile kullanımının getireceği yararlar değerlendirilmelidir. Plaseboyla karşılaştırıldığında, bupropiyon içeren diğer ilaçların sigaradan uzak kalma olasılığını 6 aya kadar arttırdığı gösterilmiştir. Sigarayı bırakmanın sağlık açısından yararları hemen görülmeye başlar ve çok önemlidir.

Hikayesinde intihar davranışları veya düşünceleri bulunan hastalar, genç erişkinler veya tedavinin başlamasından önce önemli ölçüde intihar davranışları/düşünceleri sergileyen hastalar; intihar düşünceleri veya girişimleri açısından daha büyük risk altında bulduklarından, tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir.

Hastalara (ve hastanın bakımından sorumlu kişilere) klinik durumun, yeni semptomların ortaya çıkması dahil herhangi bir şekilde kötüleşmesinin ve/veya intihar düşüncelerinin/davranışlarının ya da hastanın kendi kendine zarar verme düşüncelerinin ortaya çıkmasının izlenmesine ihtiyaç olduğu ve bu semptomlar varsa, hemen tıbbi yardım istemeleri konusunda uyarılmalıdır. Bazı nöropsikiyatrik semptomların altta yatan hastalığa veya ilaç tedavisine bağlı olarak gelişebileceğinin bilinmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik durumun, yeni semptomların ortaya çıkması dahil herhangi bir şekilde kötüleşmesi ve/veya intihar düşüncelerinin/davranışlarının ortaya çıkması durumunda; özellikle de bu semptomlar şiddetliyse, aniden geliştirse veya hastada mevcut semptomların bir parçası değilse ilacın kullanılmasına son verilme olasılığı dahil, tedavi rejiminde değişiklik yapılması ve bu bağlamda olasılıkla, ilacın kullanımına son verilmesi düşünülmelidir

Mani ve bipolar bozukluk dahil nöropsikiyatrik semptomlar

Nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle de, daha çok psikiyatrik hastalık hikayesi veren hastalarda olmak üzere psikotik ve manik semptomatoloji gözlenmiştir. Ayrıca majör bir depresif atak, bipolar bozukluğun ilk belirtisi olabilir. Kontrollü çalışmalarda saptanmamış olmasına rağmen, bipolar bozukluk riski olan hastalarda böyle bir atağın tek başına antidepresan ilaç verilerek tedavi edilmesi genellikle mikst/manik atak gelişme olasılığını artırdığına inanılmaktadır. Bipolar bozukluk öyküsü olan hastalarda, bupropiyonun duygu durum stabilizörleri ile kombinasyon şeklinde kullanıldığı sınırlı klinik veriler maniye değişme oranının düşük oranda olduğunu düşündürmektedir. Antidepresan ilaç tedavisine başlanmadan önce hastaların, bipolar bozukluk riski bakımından yeterince araştırılması gerekir;

böyle bir tarama intihar, bipolar bozukluk ve depresyon ailesel öyküsü dahil ayrıntılı bir psikiyatrik hikayesi içermelidir.

Hayvanlardan elde edilen veriler, kötü amaçla kullanım potansiyeli bulunduğu izlenimini vermektedir. Ancak insanlardaki kötü amaçla kullanım eğilimiyle ilgili çalışmalar ve geniş kapsamlı klinik deneyim, bupropiyonun kötüye kullanım potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir.

Elektrokonvülsif tedavi uygulanan hastalarda bupropiyonla edinilen klinik deneyim sınırlıdır. Elektrokonvülsif tedavi alan hastalarda beraberinde bupropiyon tedavisi uygulanırken dikkatli olmak gerekir.

Aşırı duyarlılık

Tedavi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastalarda WELLBUTRIN XL kullanılmasına derhal son verilmelidir. Doktorlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının WELLBUTRIN XL alınması durdurulduktan sonra da ilerleyebileceğini veya nüks edebileceğini bilmeli ve semptomatik tedavinin yeterli bir süre (en az bir hafta) devam etmesini garanti altına almalıdır. Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker veya göğüs ağrısı, tipik aşırı duyarlılık semptomlarından ama anjiyoödem, dispne/bronkospazm, anafilaktik şok, eritem multiform veya Stevens-Johnson sendromu gibi daha şiddetli reaksiyonlar da gelişebilir. Deri döküntüsü ve gecikmiş aşırı duyarlılığı düşündüren diğer semptomlarla birlikte eklem ağrıları, kas ağrıları ve ateş de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 *İstenmeyen etkiler*). Aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastaların hemen tümündeki semptomlar, bupropiyon kullanımının durdurulmasını ve antihistaminik ya da kortikosteroid kullanılmasını takiben düzelmiş ve zaman içerisinde tamamen kaybolmuştur.

Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda gelişen depresyon tedavisinde bupropiyon kullanımıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır; bu hastalarda dikkatli olmak gerekir. Ancak, bupropiyon iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalardaki sigarayı bırakma çalışmalarında genellikle iyi tolere edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1)

Kan basıncı

Bupropiyonun, depresyonu olmayan Evre I hipertansiyon hastalarında kan basıncını anlamlı derecede yükseltmediği gösterilmiştir. Ancak, klinik pratikte bupropiyon kullanan hastalarda, bazı vakalarda akut tedavi gerektirecek, şiddetli hipertansiyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum, daha önce hipertansif olan veya olmayan hastalarda gözlemlenmiştir.

Tedavi başlangıcında özellikle tedavi öncesi hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı ölçülmeli ve izlenmelidir. Kan basıncında klinik olarak anlamlı yükselme gözlemlendiğinde WELLBUTRIN XL tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

Bupropiyonun ve nikotin transdermal sisteminin birlikte kullanılması, kan basıncının yükselmesiyle sonuçlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon - Antidepresan ilaç tedavisi, majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklarda ve adolesanlarda intihar düşüncesinde ve davranışında artış riski ile ilişkilidir.

WELLBUTRIN XL, çocuklarda veya 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır. WELLBUTRIN XL'in 18 yaşından küçük hastalardaki güvenilirliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar- Bupropiyon karaciğerde yoğun bir şekilde aktif metabolitlerine metabolize olur, ve bunlar metabolize olmaya devam eder. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif ila orta dereceli karaciğer sirozu olan hastalarda, bupropiyon farmakokinetiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir, ancak bireysel hastalarda bupropiyon plazma seviyeleri daha yüksek bir değişkenlik göstermiştir. Bu sebeple, hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda WELLBUTRIN XL dikkatle kullanılmalıdır (bkz . Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği olan tüm hastalar, yüksek ilaç veya metabolit seviyelerine işaret eden olası istenmeyen etkiler açısından (örn. uykusuzluk, ağız kuruluğu, nöbetler) yakından izlenmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar – Bupropiyon metabolitleri şeklinde, başlıca idrarla atılır. Dolayısıyla bu hastalarda aktif metabolitler normale kıyasla daha fazla birikebilir. Bu hastalar yüksek ilaç veya metabolit seviyelerine işaret eden olası istenmeyen etkiler açısından (uykusuzluk, ağız kuruluğu, nöbetler) yakından izlenmelidir (bkz.Bölüm 4.2).

Yaşlılar- Yaşlı hastalarda etkililik belirsizdir. Klinik bir çalışmada, yaşlı kişiler yetişkinlerle aynı doz rejimini takip etmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2) Bazı yaşlı hastalarda duyarlılığın daha fazla olacağı göz ardı edilemez.

İdrar testi ile etkileşim

Amfetamin benzeri bir kimyasal yapıya sahip olan bupropiyon, bazı idrarda hızlı ilaç taramalarında kullanılan analizlerle etkileşime girmektedir ve bu özellikle amfetaminler için yanlış pozitif okumalara neden olabilir. Pozitif sonuç genellikle daha spesifik bir yöntemle doğrulanmalıdır.

Uygun olmayan uygulama yolları

Bupropiyon sadece oral kullanıma yöneliktir. Ezilen tabletlerin inhale edildiği ya da çözölen bupropiyonun enjekte edildiği bildirilmiştir ve bu durumlar hızlı salıma, daha hızlı emilime ve potansiyel doz aşımına neden olabilir. Bupropiyon intranazal yolla ya da parenteral enjeksiyon ile uygulandığında nöbetler ve/veya ölüm vakaları bildirilmiştir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 100 mg'dan daha az etanol (alkol) içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Monoamin oksidaz A ve B inhibitörleri, bupropiyondan farklı bir mekanizma ile katekolaminerjik yolları da etkilediğinden, WELLBUTRIN XL ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) eş zamanlı kullanımı, istenmeyen etkilerin olasılığını artırdığı için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Geri dönüşsüz MAOI'ların alımının sonlandırılması ile

WELLBUTRIN XL ile tedavinin başlaması arasında en az 14 günlük bir zaman geçmesi gerekir. Geri dönüşlü MAOI'lar için 24 saatlik bir periyot yeterlidir.

Bupropiyonun diğer ilaçlar üzerinde etkisi

Bupropiyon ve ana metaboliti olan hidroksibupropiyon CYP2D6 izoenzimi tarafından metabolize edilmese de bu izoenzimi inhibe ederler. sağlıklı gönüllülerde bupropiyon ve desipramin beraber kullanıldığında CYP2D6 izoenzimi tarafından aşırı metabolize edilir ve desipraminin C_{maks} ve AUC değerlerinde artışa sebep olur (2 ila 5 kat). CYP2D6 inhibisyonu son bupropiyon dozunun ardından en az 7 gün devam etmiştir.

Ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize olan dar terapötik indeksli tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım, eş zamanlı kullanılacak olan tıbbi ürünün doz aralığının alt limiti ile başlatılmalıdır. Bu tıbbi ürünler bazı antidepresanları (örn. desipramin, imipramin), antipsikotikleri (örn. risperidon, tiyoridazin), beta-blokörleri (örn. metoprolol), serotonin seçici geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve Tip 1C antiaritmikleri (örn. propafenon, flekainit) içerir. WELLBUTRIN XL, halihazırda bu tip bir ürünü kullanan bir hastanın tedavi rejimine ekleniyorsa, orijinal tıbbi ürünün dozunun düşürülmesi gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu durumlarda, WELLBUTRIN XL ile tedavinin beklenen faydaları, potansiyel risklerine karşı dikkatle değerlendirilmelidir.

Etkinlik için CYP2D6 aracılı metabolik aktivasyona gerek duyan ilaçlar (örn. tamoksifen), bupropiyon gibi CYP2D6 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulandığında etkinliklerinde azalma gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitalopram primer olarak CYP2D6 üzerinden metabolize olmamakla birlikte; bir çalışmada, bupropiyon sitalopramın C_{maks} ve EAA ölçümlerini %30 ve %40 oranda arttırmıştır.

Bupropiyonun digoksin ile eş zamanlı uygulanması digoksin seviyelerini azaltabilir. Bir çapraz-çalışma karşılaştırmasına dayanarak, sağlıklı gönüllülerde digoksin EAA 0 - 24 saat değerleri düşmüş, renal klerens artmıştır. Klinisyenler, bupropiyon sonlandırıldığında digoksin seviyelerinin artabileceğinin farkında olmalı ve hasta olası digoksin toksisitesine karşı takip edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerin bupropiyon üzerindeki etkisi

Bupropiyon, primer olarak sitokrom P450 CYP2B6 yoluyla temel aktif metaboliti hidroksibupropiyona metabolize edilir (bkz. Bölüm 5.2). Bupropiyon metabolizmasını CYP2B6 izoenzimi yoluyla etkileyebilecek tıbbi ürünlerle (örn. CYP2B6 substratları: siklofosfamid, ifosfamid, ve CYP2B6 inhibitörleri: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) eş zamanlı kullanılması, bupropiyon plazma seviyelerinde yükselme ile sonuçlanabilir ve aktif metabolit hidroksibupropiyon seviyelerini düşerebilir. Bupropiyon metabolizmasının CYP2B6 enzimi yoluyla inhibe olmasının klinik sonuçları ve bupropiyon-hidroksibupropiyon oranındaki bağlantılı değişiklikler bilinmemektedir. bupropiyonbupropiyonbupropiyon

Bupropiyon büyük ölçüde metabolize edildiğinden, metabolizmayı indüklediği (örn., karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, ritonavir, efavirenz) ya da inhibe ettiği (örn. valproat) bilinen ilaçlarla eşzamanlı uygulama ilacın klinik etkililiğini veya güvenliliğini etkileyebileceği için dikkatli olunmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir dizi çalışmada, ritonavir (günde iki kez 100 mg veya günde iki kez 600 mg) veya 100 mg ritonavire ek olarak günde iki kez 400 mg lopinavir doza bağlı biçimde, bupropiyon ve major metabolitlerine maruziyeti yaklaşık %20 ile %80 oranında azaltmıştır. Benzer şekilde, iki hafta süreyle günde bir kez 600 mg dozunda uygulanan efavirenz, bupropiyon maruziyetini yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Azalmış maruziyetin klinik sonuçları net değildir, ancak majör depresyon tedavisinde etkililiğin azalmasını içerebilir. Bupropiyon ile birlikte bu ilaçlardan herhangi birini alan hastalarda, önerilen maksimum doz aşılmadan, bupropiyon dozunun artırılması gerekebilir

Diğer etkileşim bilgileri

Levodopa veya amantadin kullanan hastalara eşzamanlı olarak WELLBUTRIN XL uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Sınırlı klinik veriler, levodopa veya amantadin ile eşzamanlı olarak bupropiyon alan hastalarda istenmeyen etki insidansının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (örn: bulantı, kusma, ve nöropsikiyatrik olaylar- bkz. Bölüm 4.8).

Klinik veriler bupropiyon ve alkol arasında bir farmakokinetik etkileşim tanımlamasa da, bupropiyon tedavisi sırasında alkol tüketen hastalarda seyrek şekilde advers nöropsikiyatrik olaylar veya azalan alkol toleransı bildirilmiştir. WELLBUTRIN XL tedavisi sırasında alkol, tüketimi minimuma indirilmeli veya kullanılmamalıdır.

Bupropiyon ve eşzamanlı uygulanan benzodiyazepinlere ait farmakokinetik çalışmalar bulunmamaktadır. *In-vitro* metabolik yollara dayanarak, bu tip bir etkileşime dair bir dayanak bulunmamaktadır. Bupropiyonun sağlıklı gönüllülerde diazepam ile eş zamanlı uygulanmasının ardından, diazepamın tek başına uygulanmasına kıyasla daha az sedasyon olmuştur.

Bupropiyonun antidepresanlarla (desipramin ve sitalopram dışında), benzodiyazepinlerle (diazepam dışında), veya nöroleptiklerle kombinasyonunun sistematik bir değerlendirmesi bulunmamaktadır. St Johns Wort ile de sınırlı klinik deneyim bulunmaktadır. Bupropiyon

Bupropiyon

Bupropiyon çoklu oral dozları, 12 denekte, lamotrijin'in tek doz farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiler göstermemiş; yalnızca lamotrijin glukuronat'ın EAA'sında minimal yükselmeye sebebiyet vermiştir.

WELLBUTRIN XL ve nikotin transdermal sistemlerinin (NTS) birlikte kullanılması kan basıncının yükselmesine neden olabilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşimler

Bupropiyonun idrarda hızlı madde tarama testlerinden bazıları ile etkileştiği bildirilmiştir. Özellikle amfetaminler için yalancı pozitif sonuca yol açabilir. Pozitif sonucun doğrulanması için daha özgün bir alternatif kimyasal yöntem kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Wellbutrin XL'in insanlarda gebelik döneminde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların WELLBUTRİN XL kullandıkları süre boyunca uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılması önerilir.

Gebelik dönemi:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal /fetal gelişim /veveya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

WELLBUTRİN XL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Bupropiyon ve metabolitleri anne sütüne geçtiğinden bebek sahibi olan kadınlara WELLBUTRİN XL tedavisi sırasında bebeklerini emzirmemeleri önerilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Bupropiyonun üreme yeteneği üzerindeki etkisine dair yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlardaki üreme çalışmalarının sonuçları, insanlardaki sonuçların tahmin edilmesini her zaman sağlamayabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Merkezi sinir sisteminde etkili diğer ilaçlar gibi bupropiyon da yargı veya motor ve kognitif beceriler gerektiren fonksiyonların yerine getirilme yeteneğini etkileyebilir. Bu nedenle hastalar WELLBUTRİN XL tedavisinin performanslarını olumsuz etkilemediğinden emin oluncaya kadar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyimden elde edilen istenmeyen etki bilgileri; insidansa ve Organ Sınıfı sistemine göre aşağıdaki listede gösterilmektedir.

İstenmeyen etkiler, en sık görülenler en önce belirtilmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi, lökopeni ve trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, örneğin ürtiker

Çok seyrek: Anjiyoödem, dispne/bronkospazm ve anafilaktik şok dahil, daha şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları. Deri döküntüsüyle ilişkili artralji, miyalji, ateş ve gecikmiş aşırı duyarlılık izlenimi veren diğer semptomlar bildirilmiştir. Bu semptomlar serum hastalığını andırabilir

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksia

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

Çok seyrek: Kan glukoz bozuklukları,

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: İnsomnia (bkz. Bölüm 4.2)

Yaygın: Aжитasyon, anksiyete

Yaygın olmayan: Depresyon (bkz. Bölüm 4.4), konfüzyon

Çok seyrek: Agresyon, hostilite, irritabilite, huzursuzluk, halüsinasyonlar, kabuslar dahil anormal rüyalar, depersonalizasyon, delüzyonlar, paranoid fikirler

Bilinmiyor: İntihar düşünceleri, intihar davranışları***, psikoz

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Tremor, sersemlik (dizziness), tat duyusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Konsantrasyon bozukluğu

Seyrek: Nöbetler (bkz. dipnot)**

Çok seyrek: Distoni, ataksi, Parkinsonizm, inkoordinasyon, bellek bozukluğu, parestezi, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kan basıncının (bazen şiddetle) yükselmesi, deride kızarma

Çok seyrek: Vazodilatasyon, postüral hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruması, bulantı ve kusma dahil gastrointestinal semptomlar/belirtiler

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, hepatit

Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları*

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı, terleme

Çok seyrek: Erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, sedef hastalığının (psoriasis) alevlenmesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Seğirme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Sık idrara çıkma ve/veya idrar retansiyonu, üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, göğüs ağrısı, asteni

*Aşırı duyarlılık kendisini, deri reaksiyonları şeklinde gösterebilir. Bkz. “Bağışıklık sistemi hastalıkları” ve “Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları”.

**Nöbetlerin insidansı yaklaşık % 0.1 (1/1,000)’dir. Bazı vakalarda post-iktal konfüzyonla veya bellek bozukluğuyla sonuçlanabilen generalize tonik-klonik nöbetler, en sık görülen nöbet tipidir.

***Bupropiyon tedavisi sırasında veya tedavinin erken dönemde bırakılmasından sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışı vakaları bildirilmiştir (bkz., Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Maksimal terapötik dozun 10 katını aşan dozların akut olarak alındığı bildirilmiştir. Doz aşımı; İstenmeyen Etkiler başlığı altında bildirilen olayların yanı sıra uyuşukluk, bilinç kaybı ve/veya QRS uzaması dahil iletim bozuklukları, aritmiler ve taşikardi gibi EKG değişiklikleri şeklinde belirtilere/semptomlara da neden olmuştur. Doz aşımı gerçekleşen hastaların neredeyse tümü, geride araz bırakmaksızın iyileşmiştir ama doz aşımının çok yüksek miktarlarda gerçekleştiği ender hastalarda bupropiyona eşlik eden ölüm bildirilmiştir.

Tedavi: Doz aşımında hastanın hastaneye yatırılması önerilir. EKG ve vital belirtiler izlenmelidir.

Yeterli bir hava yolu, oksijenlenme ve ventilasyon sağlanmalıdır. Aktif kömür kullanılması da önerilmektedir. Bupropiyonun spesifik antidotu bulunmamaktadır. İleri müdahaleler klinik endikasyona uygun olarak yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grubu: Farmakoterapötik grup: Diğer Antidepresanlar

ATC kodu: N06 AX12

Bupropiyon, katekolaminlerin (noradrenalin ve dopamin) nöronal geri-alımını selektif olarak inhibe eder; indolaminlerin (serotonin) geri alınımı üzerinde minimal etkiye sahiptir ve monoamin oksidazı inhibe etmez.

Antidepresan etki mekanizması bilinmemektedir ancak bu etkinin noradrenerjik ve/veya dopaminerjik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği tahmin edilmektedir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, modifiye salımlı bupropiyon tabletlerin 14 gün boyunca günde 450 mg dozunda kullanılmasının sonunda, EKG'deki QTcF (Fridericia yöntemiyle kalp atım sayısına göre düzeltilmiş QT) aralığında, plaseboya kıyasla klinik olarak belirgin bir etkisi görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler:

Bupropiyon hidroklorür, suda, etanol ve metanolde kolaylıkla çözünen, kristalize, beyaz renkli bir tozdur. Acı bir tadı vardır ve oral mukozada lokal anestezi hissi oluşturur.

Emilim:

Sağlıklı gönüllülere oral yoldan modifiye salımlı tablet olarak günde bir kere 300 mg bupropiyon hidroklorür uygulamasından sonra yaklaşık 160 ng/ml olan maksimum plazma konsantrasyonları (Cmaks) yaklaşık 5. saatte gözlenmektedir. Kararlı durumda hidroksibupropiyonun Cmaks ve EAA değerleri bupropiyonun sırasıyla yaklaşık 3 ve 14 katıdır. Treohidrobupropiyonun kararlı durumdaki Cmaks'ı bupropiyonunkine benzerdir ve EAA yaklaşık 5 kat daha yüksektir; diğer yandan eritrohidrobupropiyonun plazma konsantrasyonları bupropiyonunkine benzerdir. Hidroksibupropiyonun pik plazma düzeylerine 7. saatte ulaşılmaktadır; diğer yandan, eritrohidrobupropiyon ve treohidrobupropiyon için bu düzeylere 8. saatte ulaşılmaktadır. Bupropiyon ve onun aktif metabolitleri olan hidroksibupropiyonun ve treohidrobupropiyonun EAA ve Cmaks değerleri, tekli dozları takiben 50-200 mg doz aralığında ve kronik doz uygulamasını takiben 300-450 mg/gün doz aralığında dozla orantılı olarak artmaktadır.

Bupropiyonun mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir; diğer yandan üriner atılım verileri, bupropiyon dozunun en az %87'sinin emildiğini göstermektedir.

Bupropiyon modifiye salımlı tabletin emilimi, tok karnına alındığında anlamlı oranda değişmemektedir.

Besinlerle birlikte alınması, modifiye salımlı bupropiyon tabletlerin emilimini önemli ölçüde etkilemez.

Dağılım:

İn vitro çalışmalar bupropiyonun, 200 mcg/mL'e kadar olan konsantrasyonlarda plazma proteinlerine % 84 oranında bağlandığını göstermiştir. Hidroksibupropiyon metabolitinin proteine bağlanma oranı bupropiyona benzer olmakla birlikte, treohidrobupropiyon metabolitinin proteine bağlanma oranı bupropiyon değerinin yaklaşık yarısıdır.

Bupropiyon ve onun aktif metabolitleri insan sütüne geçmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında, bupropiyon ve onun aktif metabolitlerinin kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen Pozitron Emisyon Tomografisi çalışmalarında, bupropiyonun MSS'ne geçtiği ve striatal dopamin geri alım taşıyıcısına bağlandığı (günde iki kere 150 mg dozda yaklaşık %25) gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Bupropiyon insanlarda geniş kapsamlı olarak metabolize olur. Plazmada farmakolojik olarak aktif 3 metaboliti belirlenmiştir; hidroksibupropiyon ve amino alkol izomeri olan treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon. Bu metabolitlerin plazma konsantrasyonu bupropiyonunki kadar yüksek ya da ondan daha yüksek olduğu zaman klinik önem taşıyabilir. Aktif metabolitler daha sonra inaktif metabolitlere dönüşerek idrarla atılır.

In vitro çalışmalar bupropiyonun temel aktif metaboliti hidroksibupropiyona başlıca CYP2B6 tarafından metabolize olduğunu göstermiştir, CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ve 2E1 ise daha az dahil olurlar. Treohidrobupropiyonun oluşumunda ise karbonil indirgenmesi dahil olurken, sitokrom P450 izoenzimlerinin rolü yoktur (bkz. Bölüm 4.5).

Bupropiyon ve hidroksibupropiyonun her ikisi de K_i değerleri sırasıyla 21 ve 13.3 μM olmak üzere CYP2D6 izoenziminin inhibitörüdürler.

Bupropiyonun, hayvanlarda subkronik uygulamayı takiben, kendi metabolizmasını indüklediği gösterilmiştir. Önerilen dozlarda 10 ile 45 gün süreli bupropiyon alan hasta ya da gönüllülerde bupropiyonun veya hidroksibupropiyonun enzim indüksiyonu yaptığına dair bir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

İnsanlarda, 200 mg ^{14}C -bupropiyon verilmesinden sonra radyoaktif dozun % 87'si idrarda, % 10'u feçeste belirlemiştir. Bupropiyon dozunun yalnızca % 0.5'inin değişikliğe uğramaksızın vücuttan atılması, bu bileşiğin vücutta geniş kapsamlı olarak metabolize edilmesiyle bağdaşan bir bulgudur. ^{14}C -bupropiyon dozunun %10'undan daha azı idrarda aktif metabolit olarak saptanmıştır.

Bupropiyon hidroklorürün oral uygulamasını takiben ortalama sanal klirens yaklaşık 200 L/saat'tir ve bupropiyonun ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saattir.

Hidroksibupropiyonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Bupropiyon ile karşılaştırıldığında treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon için eliminasyon yarılanma ömürleri daha uzundur (sırasıyla 37 ve 33 saat) ve kararlı durum EAA değerleri 8 ve 1.6 kat daha yüksektir. Bupropiyon ve metabolitleri için kararlı duruma 8 gün içinde ulaşılmaktadır.

WELLBUTRİN XL yavaş salımlı tablet kaplamaları gastrointestinal sistem geçişleri esnasında bozulmadan kalabilirler ve dışkı ile atılırlar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Günde 150-300 mg arasında değişen dozlarda düzenli olarak kullanılan bupropiyon ve metabolitleri, lineer kinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek-yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bupropiyon farmakokinetiğine ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Normal denekler ile son dönem böbrek yetmezliği olan denekler için çalışmalar arasında yapılan bir karşılaştırmada, iki grupta ana ilacın C_{maks} ve EAA değerlerinin benzer olduğu gözlenmekle birlikte, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için hidroksibupropiyon ve

treohidrobupropiyon metabolitlerine ait EAA değerinde sırasıyla 2.3 ve 2.8 katlık bir artış mevcuttur. Bupropiyonun majör metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği ile azalabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğunun bupropiyon farmakokinetiği üzerindeki etkisi, biri alkolik karaciğer hastalığı, diğeri hafif-orta şiddette karaciğer sirozu olan hastalarda olmak üzere 2 tek-doza çalışmasında karakterize edilmiştir. İlk çalışma hidrosibupropiyon yarı ömrünün 8 sağlıklı gönüllüye kıyasla alkolik karaciğer hastalığı bulunan sekiz kişide anlamlı ölçüde daha uzun olduğunu göstermiştir (21 ± 5 saate kıyasla 32 ± 14 saat). İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bupropiyon ve hidrosibupropiyon için EAA değerleri alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha değişken olup daha yüksek olma eğilimi göstermiştir (%53 ila %57). İki hasta grubu arasında, bupropiyon ve diğeri metabolitlerin yarı ömür süresindeki farklar minimum düzeydedir.

İkinci çalışma, sekiz sağlıklı gönüllüye kıyasla hafif ila orta şiddette karaciğer sirozu bulunan dokuz hastada bupropiyon ve aktif metabolitlerinin farmakokinetiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir. Ancak, hafif ila orta şiddette karaciğer sirozu bulunan hastalarda bupropiyon (C_{maks} , T_{maks}) ve aktif metabolitleri ($t_{1/2}$) için bazı parametrelerde daha yüksek değişkenlik gözlenmiştir. Ayrıca sağlıklı gönüllülerdeki değerlere kıyasla şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda bupropiyonun C_{maks} ve EAA değerleri, belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiş (ortalama farklar, sırasıyla % 70 ve 3 kat) ve hastadan hastaya daha değişken bulunmuş, ortalama yarı-ömürünün daha uzun olduğu görülmüştür. (şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda 29 saat, sağlıklı deneklerde 19 saat). Hidrosibupropiyon metaboliti için C_{maks} değeri yine sağlıklı gönüllülere kıyasla ortalama yaklaşık % 69 daha düşüktür. Birleşik amino-alkol izomerleri treo- ve eritrohidrobupropiyon metabolitleri için C_{maks} değeri yaklaşık % 31 daha düşüktür. Ortalama EAA değeri hidrosibupropiyon için 1,5 kat treo- ve eritrohidrobupropiyon için ise 2,5 kat artmıştır. Medyan T_{maks} değeri hidrosibupropiyon için 19 saat, treo- ve eritrohidrobupropiyon için ise 31 saat sonra gözlenmiştir. Hidrosibupropiyon ve treo- ve eritrohidrobupropiyon için ortalama yarı ömür süreleri sırasıyla 5 ve 2 kat artmıştır.

Yaşlılar:

Yaşın, bupropiyon ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi tam olarak karakterize edilmemiştir. Bununla birlikte, günde 3 defa 300 – 750 mg/gün olacak şekilde hastalara uygulanan depresyon etkinlik çalışmalarında bupropiyonun kararlı düzey konsantrasyonlarının araştırılması, yaş ile (18- 83 yaş arası) bupropiyon plazma konsantrasyonları arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir. Bir tek-doza çalışması bupropiyonun ve metabolitlerinin farmakokinetiğinin ileri yaştaki hastalarda, genç erişkinlere kıyasla farklı olmadığını göstermiştir. Bu veriler yaşın bupropiyon konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir ancak tek ve tekrarlı dozlarla yapılan bir başka farmakokinetik çalışma, yaşlılarda bupropiyon ve metabolitlerinin birikim riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksikolojisi

Fertilite

Sıçanlarda mg/m² olarak maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 7 katına kadar dozlarda fertilitenin zarar gördüğüne dair bir kanıt yoktur.

Gebelik

Sıçanlarda ve tavşanlarda mg/m² olarak maksimum önerilen insan dozunun sırasıyla yaklaşık 11 katına ve 7 katına kadar dozlarda teratojenisiteye dair bir kanıt yoktur (Kararlı durumda EAA değerleri baz alındığında sıçan çalışmalarından birinde yüksek dozda maruziyet, 300 mg/kg/gün, insanlardakinin 1.7 katıdır). Tavşanlarda, maksimum insan dozuna eşdeğer veya daha yüksek dozlarda iskelet değişikliklerinde (fazladan torasik kaburgalar oluşması gibi yaygın anatomik değişiklikler veya parmak kemiklerinin oluşumunun gecikmesi insidansında artış) hafif bir artış gözlenmiş ve anne için toksik dozlarda fetal ağırlık azalmıştır. Çiftleşme öncesi ve gebelik ve laktasyon süresince bupropiyon uygulanan sıçanların yavrularında, maksimum önerilen insan dozunun mg/m² bazında yaklaşık 7 katına kadar dozlarda herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Gebelikte yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, gebeliğin ilk trimesterında bupropiyona maruz kalmanın bazı konjenital kardiyovasküler malformasyonların riskinde artış ile bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular çalışmalar arasında uyumlu değildir. Reçeteyi yazan doktor hamile olan veya olmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi opsiyonunu değerlendirmeli ve sadece beklenen faydanın olası riskten daha fazla olduğu durumlarda reçete etmelidir.

Uluslararası Gebelik Kayıtlarında ilk trimesterda bupropiyona prenatal maruziyeti olan gebelerde geleceğe dair gözlenen kardiyak doğum defektleri oranı 9/675 (% 1.3)'tir.

Gebelik sırasında bupropiyon kullanılması yalnızca beklenen faydalar potansiyel risklerden fazlaysa düşünülmelidir.

7,005 bebekte yapılan retrospektif bir çalışmada anne adaylarının, hamileliğin ilk üç ayı içerisinde bupropiyon kullandığı bilinen bebeklerdeki (n = 1,213) konjenital veya kardiyovasküler malformasyon oranlarının (sırasıyla % 2.3 ve % 1.1), ilk üç ayda diğer antidepresanları kullandığı bilinen anne adaylarından doğan bebeklerdekinden (n = 4,743; sırasıyla % 2.3 ve % 1.1) veya bupropiyonu hamileliğin ilk üç ayından sonra kullanan kadınların bebeklerinde (n = 1,049) görülenlerden (sırasıyla % 2.2 ve % 1.0) daha yüksek olmadığı görülmüştür.

Ulusal Doğum Defektleri Önleme Çalışması'ndan alınan verilerin kullanıldığı retrospektif vaka kontrol analizinde, 12383 hasta infant ve 5869 kontrol grubu infant değerlendirilmiştir. İnfantlarda sol çıkım yolu kalp defekti gözlenmesi ile gebeliğin ilk aylarında anne tarafından beyan edilmiş bupropiyon kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı gözlenmiştir (n=10; ayarlanmış OR=2.6; %95 GA 1.2, 5.7). Anne tarafından bupropiyon kullanımı ile diğer tip kardiyak defektler arasında veya diğer tüm kalp defekti kategorileri arasında bir bağlantı gözlenmemiştir.

Bir diğer vaka kontrol analizi verilerinde Slone Epidemiyoloji Merkezi Doğum Defektleri Çalışmasında 7913 kardiyak defektli infant vakası ve 8611 kontrol grubu vakası vardır. Bu analizde anne tarafından bupropiyon kullanımı ile sol çıkım yolu kalp defektlerinde istatistiksel anlamlı belirgin bir artış bulunmamıştır (n=2, ayarlanmış OR=0.4; %95 GA 0.1, 1.6). Fakat,

ilk trimester sırasında sadece bupropiyon kullanımını takiben ventriküler septal defektler için istatistiksel anlamlı belirgin bir bağlantı gözlenmiştir (n=17, ayarlanmış OR= 2.5; %95 CI 1.3, 5.0).

Hayvan toksikolojisi ve farmakolojisi

Hayvanlardaki çalışmalarda göze çarpan karaciğer değişiklikleri, bir karaciğer enzim indükleyicisinin etkilerini yansıtmaktadır. İnsanlarda ise önerilen dozlarda kullanılan bupropiyonun, kendi metabolizmasının indüksiyonuna neden olmaması; laboratuvar hayvanlarındaki karaciğer değişikliklerinin, bupropiyonun insanlardaki güvenilirlik ve risk değerlendirmesinde yalnızca sınırlı önem taşıdığı izlenimini vermektedir.

Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda insandaki terapötik dozlardan defalarca daha yüksek dozlarda bupropiyon; sıçanlarda ataksi ve konvülsiyonlar, köpeklerde genel güçsüzlük, titreme ve emesis; her iki türde de letalite artışı dahil, dozla ilişkili semptomlara neden olmuştur. Hayvanlardaki görülen ve insanlarda söz konusu olmadığını bildiğimiz enzim indüksiyonu sonucu sistemik maruziyet, hayvanlarda ve önerilen en yüksek dozun kullanıldığı insanlarda birbirine yakın bulunmuştur.

Karsinogenez/mutajenez

Genotoksisite verileri bupropiyonun, bakteriler üzerinde zayıf bir mutajen etkiye sahip olduğunu, memelilerde ise böyle bir özellik taşımadığını gösterdiğinden insanlarda genotoksik etki potansiyelinden kaygı duymak gereksizdir. Farelerde ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, bu türlerde karsinogen etkinin söz konusu olmadığını düşündürmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polivinil alkol

Gliseril dibehenat

Etil selüloz

Povidon

Makrogol

Etil alkol 95%

İzopropil alkol

Metaakrilik asit etil akrilat kopolimer dispersiyon (Eudragit L30 D-55)

Silikon dioksit

Trietil sitrat

Siyah Baskı mürekkebi (Opacode S-1-17823*)

*Opacode S-1-17823, etanol içinde Shellac Glaze ~45% (% 20 esterlenmiş), izopropil alkol, siyah demir oksit (E172), n-Butil alkol, propilen glikol ve amonyum hidroksit içerir.

Su

6.2 Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

18 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İçerisinde tıbbi kömür/silis jel kombinasyonu bulunan, desikant bir kutucuk içeren; ısıya dirençli bir membranla şişeden ayrılan, çocukların açamayacağı bir kapağa sahip; beyaz, opak, yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişeler.

Her şişe içerisinde 30 tablet bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394, 1. Levent/İstanbul
Tel. no: 0 212 339 44 00
Fax. no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

125/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.11.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ