

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUPRAPAN 450 mg Uzatılmış Salımlı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bupropiyon Hidroklorür 450 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz ile beyaza yakın renkte, kaplı, kenarları eğimli, oval tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BUPRAPAN, majör depresif bozukluk 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 miligramya yükseltilebilir. Takiben, 2 haftalık uygulama sonrası, ihtiyaç durumunda doz 450 mg'a arttırılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye Başlama

İlk doz titrasyonu için daha düşük bir doz kullanın. BUPRAPAN 450 mg, en az 2 hafta boyunca 300 mg / gün bupropiyon alan ve günde 450 mg doz gerektiren hastalarda kullanılabilir.

Halen toplamda 450 mg / gün'lük diğer bupropiyon kombine dozları ile tedavi edilen hastalar, günde bir kez eşdeğer BUPRAPAN 450 mg dozu ile değiştirilebilir.

İdame Tedavisi

Akut depresyon ataklarında antidepresan ilaç tedavisine 6 ay veya daha uzun süre devam edilmesi gerektiği, genellikle akut ataklardaki iyileşmeden bağımsız olarak; kabul edilir. Bupropiyonun 1 yıla kadar uzun süreli tedavide etkili olduğu gösterilmiştir.

İdame tedavisi için 450 mg dozunun, ilk yanıt alınan dozla aynı ve idame dozu için uygun olup olmadığı bilinmemektedir. Periyodik olarak idame tedavisine olan ihtiyacı ve böyle bir tedavi için uygun dozu tekrar değerlendirilmelidir.

BUPRAPAN Tedavisinin Kesilmesi

BUPRAPAN kullanan hastalarda tedavi kesilmeden önce kademeli olarak doz azaltılması gerekir.

Uygulama şekli:

BUPRAPAN, bütün olarak yutulmalı, ezilmemeli ya da çiğnenmemelidir.

BUPRAPAN, aç ya da tok karnına 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:

Bupropiyon ve aktif metabolitleri böbrek yetmezliği olan hastalarda normalden daha fazla birikebileceğinden bu hastalarda önerilen doz, günde bir defa 150 miligramdır. (bkz. Bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:

BUPRAPAN şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir.

BUPRAPAN, karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bazı yaşlı hastaların daha duyarlı olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalardaki farmakokinetik değişkenliğin artmış olması nedeniyle bu hastalarda önerilen doz, günde bir defa 150 miligramdır.

Pediyatrik popülasyon

BUPRAPAN Uzatılmış Salımlı Tablet, çocuklarda veya 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). BUPRAPAN'ın 18 yaşından küçük hastalardaki güvenilirliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda önerilen doz, günde 1 defa 150 miligramdır. Bu dozun 4 hafta kullanılmasından sonra düzelme görülmezse doz günde bir defa 300 miligrama yükseltilebilir. Ardı ardına kullanılan

dozlar arasında en az 24 saatlik zaman aralığı bulunmalıdır. BUPRAPAN ile klinik deneyimde yaşlı hastalarla erişkin hastalarda tolerabilitede farklılık saptanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BUPRAPAN, Bupropiyona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Nöbet insidansı doza bağlı olduğundan BUPRAPAN'ın, bupropiyon içeren herhangi bir başka ilaçla birlikte kullanılması kontrendikedir.

BUPRAPAN, Halen konvülziyon bozukluğu veya hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

BUPRAPAN, Bilinen merkez sinir sistemi tümörü olan hastalarda kontrendikedir.

BUPRAPAN, tedavi sırasında herhangi bir zamanda alkol ya da kullanımının durdurulmasına nöbet riskinin eşlik ettiği bilinen herhangi bir ilaç (özellikle benzodiazepinler ve benzodiazepinbenzeri ilaçlar) kullanmayı birdenbire bırakan hastalarda kontrendikedir.

BUPRAPAN, şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir.

BUPRAPAN, bulimia veya anoreksia nervosa teşhisi konulan veya bu bozuklukları daha önce bulunan hastalarda kontrendikedir.

BUPRAPAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) birlikte kullanılması kontrendikedir. İrreversibl MAO inhibitörlerinin kullanılmasından sonra BUPRAPAN tedavisine başlanabilmesi için aradan en az 14 gün geçmiş olmalıdır; reversibl MAO inhibitörlerinin kullanılmasından sonra 24 saat geçmiş olması, BUPRAPAN 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 miligram varan dozların kullanıldığı klinik çalışmalar sırasında modifiye salınlı bupropiyon tedavisine eşlik ettiği bildirilen tüm nöbet insidansı yaklaşık %0,1'dir.

BUPRAPAN tedavisine eşlik eden nöbet riski, nöbet eşliğini düşüren, nöbetlere zemin hazırlayan risk faktörlerinin varlığında artar. Bu bakımdan BUPRAPAN, nöbet eşliğinin 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 eşliğini düşürdüğü bilinen diğer ilaçların (antipsikotikler, antidepresanlar, sıtma tedavisi ilaçları, tramadol, teofilin, sistemik steroidler, kinolonlar ve sedatif etkisi olan antihistaminler) BUPRAPAN ile birlikte kullanılması

Kötü amaçla alkol kullanımını (bkz. Bölüm 4.3)

Kafa travması hikayesi

Hipoglisemik ilaçlarla veya insülinle tedavi edilmekte olan diyabet

Merkezi sinir sistemi uyarıcılarının veya iştah kesici ilaçların kullanılması

Tedavi sırasında nöbet gelişen hastalarda BUPRAPAN kullanılmasına son verilmelidir; bu hastalarda BUPRAPAN 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 indüksiyonuna 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. Düzelleme, 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.

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. BUPRAPAN'ın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım endikasyonu yoktur.

BUPRAPAN 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. Birçok 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

Özellikle, daha çok psikiyatrik hastalık hikayesi veren hastalarda olmak üzere psikotik ve manik semptomatoloji gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). 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 BUPRAPAN kullanılmasına derhal son verilmelidir. Doktorlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının BUPRAPAN 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). Aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastaların hemen tümündeki semptomlar, bupropiyon kullanımının

durdurulmasını ve antihistamin 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.)

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 BUPRAPAN tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

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

Sigara Bırakma Tedavisinde Nöropsikiyatrik Belirtiler ve İntihar Riski:

BUPRAPAN sigarayı bırakma tedavisi için onaylanmamıştır, ancak bupropion hidroklorürün sürekli salımlı tableti bu kullanım için onaylanmıştır. Bupropiyon kullanan hastalarda depresyon, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil, fakat bunlarla sınırlı olmayan, ciddi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Bupropiyon kullanan 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 kullanımının bırakılması ve derhal doktoruna ulaşılması konusunda uyarılmalıdır. İlacın kullanımının sonlandırılmasının ardından bu semptomların devam etmesi olasılığı nedeniyle semptomlar kaybolana kadar takibin devamı ve destekleyici bakım sağlanmalıdır.

Bu vakaların çoğunda, bupropiyon tedavisine nedensel bir ilişki kesin değildir, çünkü depresif ruh hali, nikotin geri çekilmesinin bir belirtisi olabilir. Bununla birlikte, bazı vakalar bupropiyon kullanan ve sigara içmeye devam eden hastalarda görülmüştür.

Kapalı Açılı Glokom:

BUPRAPAN da dahil olmak üzere birçok antidepresan ilacın kullanımından sonra oluşan pupil dilatasyonu, patent iridektomi uygulanmayan anatomik açıdan dar açılı bir hastada açılı kapanma atağına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği olan hastalar – Bupropiyon metabolitleri şeklinde başlıca idrarla atılır. Bu hastalarda aktif metabolitler böbrek bozukluğu olmayan hastalara kıyasla daha fazla birikebilir. Bu hastalar yüksek ilaç veya metabolit düzeylerini bildiren olası istenmeyen etkiler (uykusuzluk, ağız kuruması, nöbetler) bakımından yakından izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar – Bupropiyon karaciğerde geniş oranda kapsamlı olarak metabolize edilir ve bu metabolitlerin metabolizması da karaciğerde gerçekleşir. Hafif-orta şiddette karaciğer sirozu olan hastalardaki bupropiyon farmakokinetiğinin, sağlıklı gönüllülerdekinden istatistiksel anlam taşıyacak şekilde farklı olduğu gözlenmemiştir, ancak bu vakalarda bupropiyon plazma düzeylerinin hastadan hastaya gösterdiği değişiklikler, karaciğer bozukluğu olmayan hastalardakinden daha fazla olduğundan BUPRAPAN, hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

Pediyatrik popülasyonda güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Yaşlılar – Yaşlı hastalarda etkinlik 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.

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, BUPRAPAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) eş zamanlı kullanımı, istenmeyen etkilerin olasılığını artırabileceği için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Geri dönüşsüz MAOI'ların alımının sonlandırılması ile BUPRAPAN 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_{max} 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 antidepressanları (örn. desipramin, imipramin, paroksetin), antipsikotikleri (örn. risperidon, tiyoridazin), beta-blokörleri (örn. metoprolol), serotonin seçici geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve Tip 1C antiaritmikleri (örn. propafenon, flekainit) içerir. BUPRAPAN, halihazırda bu tip bir ürünü kullanan bir hastanın tedavi rejimine ekleniyorsa, orijinal tıbbi ürünün dozunun düşürülmesi gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu durumlarda, BUPRAPAN 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 gözlemlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitalopram primer olarak CYP2D6 üzerinden metabolize olmamakla birlikte; bir çalışmada, bupropiyon sitalopramın Cmaks ve EAA ölçümlerini %30 ve %40 oranında arttırmıştır.

Bupropiyonun digoksin ile eş zamanlı uygulanması digoksin seviyelerini azaltabilir. Bir çaprazçalışma karşılaştırmasına göre, 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: siklofosamid, ifosfamid ve CYP2B6 inhibitörleri: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) eş zamanlı kullanılması, bupropiyon plazma seviyelerinde yükselme ile sonuçlanabilir ve aktif metabolit hidroksibupropiyon seviyelerini düşürebilir. Bupropiyon metabolizmasının CYP2B6 enzimi yoluyla inhibe olmasının klinik sonuçları ve bupropiyon-hidroksibupropiyon oranındaki bağlantılı değişiklikler bilinmemektedir.

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 arttırılması gerekebilir.

Diğer etkileşim bilgileri

Levodopa veya amantadin kullanan hastalara eşzamanlı olarak BUPRAPAN 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. BUPRAPAN 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 çoklu oral dozları, 12 denekte, lamotrijinin tek doz farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiler göstermemiş; yalnızca lamotrijin glukuronatın EAA'sında minimal yükselmeye sebebiyet vermiştir.

BUPRAPAN 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)

BUPRAPAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

BUPRAPAN'ın insanlarda gebelik döneminde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların BUPRAPAN kullandıkları süre boyunca uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması önerilir.

Gebelik dönemi

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

Uluslararası Gebelik Kayıtlarında ilk trimesterda bupropiyona prenatal maruziyeti olan gebelerde geleceğe dair gözlenen kardiyak doğum defektleri oranı 9/675 (%1,3)'tir.

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.

Hamile kadınların farmakoterapi kullanmadan sigarayı bırakmaları desteklenmelidir.

Laktasyon dönemi

Bupropiyon ve metabolitleri anne sütüne geçtiğinden bebek sahibi olan kadınlara BUPRAPAN 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

BUPRAPAN tedavisinin performanslarını olumsuz etkilemediğinden emin oluncaya kadar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Sigara bırakıldığında, sıklıkla bazıları BUPRAPAN yan etkileriyle benzerlik gösteren; nikotin yoksunluk belirtilerine (örn., ajitasyon, uykusuzluk, titreme, terleme) dikkat edilmelidir.

İstenmeyen etkiler, en sık görülenler en önce belirtmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $<1/1000$) ve çok seyrek ($<1/10,000$).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi, lökopeni ve trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, örneğin ürtiker.

Seyrek: Anjiyoödem, dispne/bronkospazm ve anafilaktik şok dahil, daha şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları. Deri döküntüsüyle ilişkili eklem ağrıları, kas ağrıları, ateş ve gecikmiş aşırı duyarlılık izlenimi veren diğer semptomlar bildirilmiştir. Bu semptomlar serum hastalığını andırabilir

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksia

Seyrek: Kan glukoz bozuklukları

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk (bkz. Bölüm 4.2)

Yaygın: Depresyon (bkz. Bölüm 4.4), ajitasyon, anksiyete

Yaygın olmayan: Konfüzyon

Seyrek: Agresyon, hostilete, irritablete, hallüsinasyonlar, karabasanlar dahil anormal rüyalar, depersonalizasyon

Çok seyrek: Delüzyonlar, paranoid fikirler, huzursuzluk, saldırganlık

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Titreme, göz kararması, tat duyusu bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu

Seyrek: Nöbetler**, 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

Seyrek: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kan basıncının (bazen şiddetle) yükselmesi, deride kızarma Seyrek:
Vazodilatasyon, postüral hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruması, bulantı ve kusma dahil gastrointestinal semptomlar/belirtiler Yaygın:
Karın ağrısı, kabızlık

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Transaminazlarda yükselme, sarılık, hepatit

Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları* Yaygın:

Deri döküntüsü, kaşıntı, terleme

Seyrek: Erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, sedef hastalığının alevlenmesi

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek: Segirme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Sık idrara çıkma ve/veya idrar retansiyonu

Çok seyrek: İdrarını tutamama

Genel hastalıklar ve uygulama yeri sorunları

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 (bkz. Bölüm 4.4).

***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; eposta: 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. Vakaların yaklaşık 3'te birinde konvülziyon görülmüştür. Doz aşımı; İstenmeyen Etkiler başlığı altında bildirilen olayların yanı sıra halüsinasyon, ateş, kas sertleşmesi, rabdomyoliz, hipotansiyon, stupor, koma, solunum yetmezliği, 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. Bu vakalarda birçok, kontrol edilemeyen konvülziyon, bradikardi, kalp yetmezliği, ölüm öncesi kardiyak arrest görülmüştür.

Tedavi: Bupropionun belirgin bir antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımında hastanın hastaneye yatırılması önerilir. EKG ve vital belirtiler izlenmelidir.

Yeterli bir hava yolu, oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Doz alımından hemen sonra uygulanırsa gastrik lavaj endikedir. Aktif kömür kullanılması da önerilmektedir. Bu vakalarda başka ilaç aşırıdozajı da gözönünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Farmakoterapötik grup: Diğer Antidepresanlar
ATC kodu: N06AX12

Farmakodinamik etkiler

Bupropionun gerçek etki mekanizması diğer antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu etkinin noradrenerjik ve/veya dopaminerjik mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir.

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

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.

Bupropion rasemik bir karışımdır. Her bir enantiomerin farmakolojik etkisi ve farmakokinetiği ayrıntılı olarak çalışılmamıştır.

Emilim:

Modifiye salınımlı bupropiyon tabletlerin sağlıklı gönüllülere tek doz verilmesini takiben plazmadaki en yüksek bupropiyon konsantrasyonlarına, yaklaşık aç karnına alındığında 5 saatte; tok karna alındığında 12 saatte ulaşılmıştır.

Besinlerle birlikte alınması, modifiye salınımlı bupropiyon tabletlerin emilimini, maksimum plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde etkilemez. Ancak, yiyecek varlığında ortalama sistemik maruziyet %25 oranında artmaktadır. Bu farkın klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmektedir.

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 bağlanma oranı bupropiyon değerinin yaklaşık yarısıdır.

Biyotransformasyon:

Bupropiyon insanlarda ileri düzeyde metabolize edilir. Plazmada, hidroksibupropiyon ve aminoalkol izomerler olan treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon olmak üzere, karbonil grubunun indirgenmesi ile oluşan farmakolojik aktiviteye sahip 3 metabolit vardır. *In vitro* bulgular bupropiyonun başlıca aktif metaboliti olan hidroksibupropiyona öncelikle CYP2B6 izoenzimi tarafından dönüştürüldüğünü, oysa sitokrom P450 izoenzimlerinin treohidrobupropiyon oluşumunda etkili olmadığını göstermiştir. Bupropiyon yan zincirinin oksidasyonu, daha sonra majör üriner metabolit olarak atılan meta-klorobenzoik asidin bir glisin konjugatının oluşumuna neden olmaktadır. Bupropiyona kıyasla metabolitlerin potansi ve toksisitesi tamamen karakterize edilememiştir. Ancak fareler üzerinde yapılan bir antidepresan tarama çalışmasında

hidroksibupropiyon potensinin bupropiyon değerinin yarısı olduğu ancak treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyonun bupropiyondan 5 kat daha düşük potense sahip olduğu gösterilmiştir. Plazma konsantrasyonlarının bupropiyon kadar veya daha da yksek olması nedeniyle bu metabolitler, klinik önem taşıyor olabilir.

Bupropiyon geniş kapsamlı olarak metabolize edildiğinden, özellikle sitokrom CYP2B6 izoenzimi ile metabolize olan maddelerle ilaç-ilaç etkileşimlerine ynelik bir potansiyel mevcuttur. Bupropiyonun sitokrom CYP2D6 tarafından metabolize edilmemesine karşın, bu izoenzim tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte uygulandığında, ilaç-ilaç etkileşimleri potansiyeli mevcuttur.

İnsanlarda, hidroksibupropiyonun en yksek plazma konsantrasyonlarına ulaşması BUPRAPAN uygulandıktan yaklaşık 7 saat sonra gerçekleşmektedir. BUPRAPAN uygulamasını takiben hidroksibupropiyonun en yksek plazma konsantrasyonları ana ilacın kararlı durumdaki en yksek seviyesinden 7 kat yksektir. Hidroksibupropiyonun eliminasyon yarı-omru, yaklaşık 20 (\pm 5) saattir, kararlı dzeylelerdeki EAA değeri ise bupropiyonun yaklaşık 13 katıdır. Eritrohidrobupropiyon ve treohidrobupropiyon metabolitleri için plazmada doruk konsantrasyonlara erişilene kadar geçen sreler, hidrobupropiyon metaboliti ile benzerdir. Bununla birlikte eliminasyon yarı omur sreleri daha uzundur (sırasıyla yaklaşık 33 (\pm 10) ve 37 (\pm 13)) ve kararlı dzeyle EAA değerleri sırası ile bupropiyonun 1,4 ve 7 katıdır.

Eliminasyon:

İnsanlarda, 200 mg ¹⁴C-bupropiyon verilmesinden sonra radyoaktif dozun % 87'si idrarda, % 10'u feçeste belirmiştir. Bupropiyon dozunun yalnızca % 0,5'inin değişikliğe uğramaksızın vucuttan atılması, bu bileşiğin vucutta geniş kapsamlı olarak metabolize edilmesiyle bağdaşan bir bulgudur. Bupropiyonun ortalama eliminasyon yarı omru yaklaşık 20 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalarda karakteristik ozellikler

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 hidrosibupropion 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 diğer metabolitlerin yarı ömür süresindeki farklar minimum düzeydedir.

İkinci çalışma, sekiz sağlıklı gönüllüye kıyasla hafif ila orta şiddette karaciğer sirozu bulunan dokuz hastada bupropion ve aktif metabolitlerinin farmakokinetiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir. Ancak, hafif ila orta şiddette karaciğer sirozu bulunan hastalarda bupropion (EAA, C_{maks} ve 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 değerlerinin, belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (ortalama farklar, sırasıyla % 70 ve 3 kat) ve hastadan hastaya daha değişken bulunmuş, ortalama yarı-ömrünün 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.

Sol Kalp Yetmezliği:

Sol kalp yetmezliği olan ve kronik dozlama yapılan 14 hastada (kronik kalp yetmezliği hikayesi olan veya büyümüş kalp veya X-Ray) bupropion ve metabolitlerinin farmakokinetiğinde, sağlıklı gönüllülerdekine göre bir fark görülmemiştir.

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 bupropion konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir, ancak tek ve tekrarlı dozlarla yapılan bir başka farmakokinetik çalışma, yaşlılarda bupropion ve metabolitlerinin birikim riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet

12 sağlıklı erkek ve 12 sağlıklı kadın gönüllü içeren tek dozluk bir çalışma, bupropiyonun farmakokinetik parametrelerinde cinsiyete bağlı farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur. Buna ek olarak, 90 sağlıklı erkek ve 90 sağlıklı kadın gönüllüden alınan bupropion farmakokinetik verilerin

toplanmış analizi, bupropiyonun tepe plazma konsantrasyonlarında cinsiyete bağılı farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur. Erkek gönüllülerde, kadın gönüllülere göre ortalama sistemik maruz kalma (EAA) yaklaşık % 13 daha yüksekti.

Sigara İçenler

Sigara içiminin bupropion hidroklorür farmakokinetiği üzerine olan etkileri 34 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde incelendi; 17'si kronik sigara içiciydi ve 17'si sigara içmemekteydi. Tek bir 150 mg'lık bupropiyonun oral uygulanmasının ardından, bupropiyonun veya aktif metabolitlerinin Cmax, yarılanma ömrü, Tmaks, EAA veya klirensinde, sigara içiciler ile içilen olmayan kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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.

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

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

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.

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 karsinojen etkinin söz konusu olmadığını doğrulamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinil alkol

Gliseril dibehenat

Etil selüloz

Povidon

Makrogol

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

Silikon dioksit

Trietil sitrat

Metilen klorür

İzopropil alkol Amonyum

klorür

Avisel (PH102)

Magnezyum stearat Opadry

85F18422 White Su.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PVDC - Aluminyum Blister

30 adet uzatılmış salımlı tablet içeren kullanma talimatı ile birlikte karton kutularda sunulur.

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

Liba Laboratuvarları A.Ş.
Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/397

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi: 21.07.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ