

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZYBAN 150 mg yavaş salımlı film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Bupropiyon hidroklorür: 150 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Yavaş salımlı film kaplı tablet.

ZYBAN 150 mg yavaş salımlı film kaplı tablet; beyaz, bikonveks, çekirdek kısmı beyaz renkli, film kaplı, bir tarafı baskısız, diğer tarafı siyah mürekkep ile GX CH7 baskılı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZYBAN, nikotin bağımlılığı tedavisinde sigarayı bırakmaya yardımcı olarak kullanılır.

ZYBAN'ın nikotin bağımlılığının tedavisindeki etkililiği, stabil kardiyovasküler hastalığı ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan sigara içenlerde ve daha önce sigarayı bırakmayı denemiş olan sigara içenlerde de gösterilmiştir (bkz. Farmakodinamik özellikler).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde kullanımı:

Sigarayı bırakma direktiflerine uygun olarak kullanılmalıdır.

Tedavinin hasta halen sigara içiyorken başlatılması ve ZYBAN ile tedavinin ilk iki haftası içinde, tercihen ikinci haftada bir “hedef bırakma tarihinin” belirlenmesi önerilmektedir.

Hastalar en az yedi hafta tedavi edilmelidir.

Eğer hasta tedavinin yedinci haftasında sigara içmemeye karşı anlamlı bir gelişme göstermediyse hasta olasılıkla bu girişimde sigarayı bırakamayacaktır; bu durumda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Nükslerin önlenmesinde günde 300 mg bupropiyon hidroklorürün sistematik değerlendirmesi, 1 yıla kadar süren tedavinin iyi tolere edildiğini ve nüksün önlenmesinde etkili olduğunu

göstermiştir. Sigarayı bırakma girişiminde bulunan birçok hasta birden fazla nüks yaşayabileceğinden, ZYBAN ile tedavinin daha uzun dönemler devam edilip edilmeyeceği bireysel olarak belirlenmelidir. Nikotin bağımlılığı için eğer ZYBAN, nikotin transdermal terapötik sistem (TTS) ile kombine kullanılacaksa önerilen dozun değiştirilmesi gerekmez (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Başlangıç dozu ilk üç gün için günde bir kez alınan 150 mg'dır; daha sonra doz günde iki kez 150 mg'a artırılır. Birbirini izleyen dozların arasında en az 8 saatlik ara olmalıdır.

Maksimum tek doz 150 mg'ı aşmamalıdır ve toplam günlük doz 300 mg'ı aşmamalıdır.

Uykusuzluk çok sık rastlanılan ve çoğu kez geçici olan bir yan etkidir. Uykusuzluk, ZYBAN'ı gece yatarken almaktan kaçınılarak (dozlar arasında en az 8 saat ara olması sağlanarak) veya klinik olarak endike ise doz düşürülerek azaltılabilir.

Pediyatrik popülasyon:

ZYBAN'ın 18 yaş altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu sebeple kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:

Oral olarak alınır. Gece yatmadan önce alınması önerilmez.

ZYBAN'ın tamamı yutulmalıdır. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir ki bu durum nöbetler de dahil olmak üzere yan etki görülme sıklığını arttırabilir.

Çalışmalar, yemeklerle birlikte alındığında maruz kalmada artış olabileceğini göstermiştir. (bkz. Farmakokinetik özellikler)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ZYBAN, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hafif ve orta derecede hepatik sirozu olan hastalarda ilaç farmakokinetiğinde değişkenlikler olduğundan bu hastalarda önerilen doz günde 1 defa 150 mg'dır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Ağır karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir.

ZYBAN, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda önerilen doz günde 1 defa 150 mg'dır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

ZYBAN'ın 18 yaş altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Onun için kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

ZYBAN yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın daha fazla olacağı göz ardı edilemez. Yaşlılarda önerilen doz günde 1 defa 150 mg'dır (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

ZYBAN'ın aşağıdaki durumlarda kullanılması kontrendikedir:

- Bupropiyona veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 6.1).
- Halihazırda epilepsisi veya herhangi bir epileptik nöbet öyküsü olan hastalarda.
- Santral sinir sistemi (SSS) tümörü olduğu bilinen hastalarda.
- ZYBAN ile tedavi esnasında herhangi bir zamanda alkol kullanımını veya bırakıldığında nöbet oluşumu riski ile ilişkilendirilen herhangi bir ilacın (özellikle benzodiazepinler ve benzodiazepin benzeri ilaçlar) kullanımını ani olarak bırakan hastalarda.
- Halen veya öncesinde bulimia veya anoreksia nervosa teşhisi bulunan hastalarda. Bu hasta popülasyonunda bupropiyon uygulandığında yüksek nöbet insidansı görülmüştür.
- Şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda.
- ZYBAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin birlikte kullanımı kontrendikedir. İrreversibl (geri dönüşsüz) MAOI'lerinin bırakılması ile ZYBAN tedavisine başlanması arasında en az 14 gün olmalıdır. Reversibl (geri dönüşlü) MAOI'leri için 24 saatlik aralık yeterlidir.
- Hastalığın depresif fazında bir manik epizodu tetikleyebileceğinden, bipolar bozukluk öyküsü olan hastalarda.
- ZYBAN, bupropiyon içeren başka bir tıbbi ürünle halen tedavi gören hastalarda doz aşımını önlemek amacıyla ve nöbet insidansı doza bağlı olduğundan kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI:

ZYBAN 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 ZYBAN alan hastalarda da görülmüştür.

ZYBAN 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 yanısıra yukarıdaki semptomlar da ZYBAN kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Bu semptomlar bildirildiğinde vakaların çoğu ZYBAN kullanıyordu, fakat bazıları ZYBAN tedavisinin sona erdirilmesini takiben görüldü. 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 ZYBAN'ın pazarlama öncesi çalışmalarında yer almamışlardır.

ZYBAN ile sigarayı bırakmayı deneyen hastalar, aileleri ve bakıcıları hasta için atipik olan ajitasyon, saldırganlık, depresif duygu durumu ya da davranış veya düşünce değişikliği farkedilirse ya da hastada intihar düşüncesi gelişirse veya intihar teşebbüsünde bulunursa ZYBAN kullanımının bırakılması ve derhal doktoruna ulaşılması konusunda uyarılmalıdır. Bir çok pazarlama sonrası vakada, ZYBAN bırakıldıktan sonra semptomların kaybolduğu

bildirilmiştir, fakat bazı vakalarda semptomlar devam etmiştir; bu nedenle, semptomlar kaybolana kadar takibin devamı ve destekleyici bakım sağlanmalıdır.

ZYBAN'ın riskleri ile kullanımının getireceği yararlar değerlendirilmelidir. Plaseboyla karşılaştırıldığında, ZYBAN'ın sigaradan uzak kalma olasılığını 6 aya kadar arttırdığı gösterilmiştir. Sigarayı bırakmanın sağlık açısından yararları hemen görülmeye başlar ve çok önemlidir (bkz. **Bölüm 4.4.** ve **Bölüm 4.8.**)

ZYBAN'ın depresyon tedavisinde endikasyonu yoktur, ancak antidepresan bir ilaç olan WELLBUTRIN XL ile aynı etkin maddeyi taşımaktadır. Antidepresanların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımının intihar düşünce 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. Bupropiyon hidroklorürün 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım endikasyonu yoktur.

Nöbetler:

Bupropiyon doza bağlı nöbet riski ile ilişkili olduğundan önerilen ZYBAN dozu aşılmamalıdır. Önerilen maksimum günlük doza (günde iki kez 150 mg ZYBAN) kadar olan dozlarda nöbet insidansı yaklaşık %0,1'dir (1/1.000).

Nöbet eşiğini düşüren predispozan risk faktörlerinin olması durumunda ZYBAN kullanımı ile nöbet görülme riski artar. Sigarayı bırakmanın olası tıbbi yararının olası nöbet görülme riski artışından daha ağır bastığı zorunlu bir klinik gerekçe yoksa predispozan risk faktörleri olan hastalarda ZYBAN kullanılmamalıdır. Bu hastalarda, tedavi süresince günlük maksimum 150 mg doz düşünülmelidir.

Tüm hastalar aşağıdakileri de içeren predispozan risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir:

- Nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması (örneğin; antipsikotikler, antidepresanlar, antimalaryaller, tramadol, teofilin, sistemik steroidler, kinolonlar ve sedatif etkisi olan antihistaminikler). ZYBAN kullandığı dönemde kendisine bu tür ilaçlar reçete edilen hastalar için, tedavilerinin geri kalan dönemine yönelik olarak günlük maksimum 150 mg doz düşünülmelidir.
- Aşırı alkol kullanımı (ayrıca bkz. Bölüm 4.3)
- Kafa travması hikayesi
- Hipoglisemikler veya insülin ile tedavi edilen diyabet
- Stimülanların veya anorektik ürünlerin kullanımı

ZYBAN, tedavi sırasında nöbet geçiren hastalarda kesilmeli ve önerilmemelidir.

Etkileşimler (bkz. Bölüm 4.5):

Farmakokinetik etkileşimler nedeniyle, bupropiyonun veya metabolitlerinin plazma düzeyleri değişebilir ve bu durum ağız kuruluğu, uykusuzluk, nöbetler gibi istenmeyen etkilerin görülme 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.

CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların, tamoksifenin aktif metaboliti endoksifenin düşük konsantrasyonlarına sebep olduğu literatürde gösterilmiştir. Bu nedenle, tamoksifen tedavisi sırasında CYP2D6 inhibitörü olan bupropiyonun kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Nöropsikiyatrik etkiler:

ZYBAN, santral etkili bir noradrenalin/dopamin geri alım inhibitörüdür. Nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle, esas olarak bilinen bir psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda, psikotik ve manik semptomlar gözlenmiştir.

İlaveten, ZYBAN bipolar hastalığın manik epizotlarını ortaya çıkarabilir. Depresif durum nikotin yoksunluğunun bir belirtisi olabilir. Seyrek olarak intihar düşüncesi ve davranışını (intihar teşebbüsü dahil) içeren depresyon sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda bildirilmiştir. Bu semptomlar ZYBAN tedavisi sırasında da rapor edilmiştir ve genellikle tedavinin erken safhalarında meydana gelmiştir.

Bupropiyon bazı ülkelerde depresyon tedavisi için endikedir. Majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan yetişkinlerde antidepresan ilaçlara ilişkin plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yapılan bir meta-analiz, 25 yaşından genç hastalarda plaseboya kıyasla antidepresan ile ilişkili intihar düşüncesi ve davranışı riskinde bir artışı göstermiştir.

Hekimler bupropiyon ile tedavi edilmekte olan hastalarda ciddi depresif semptomlar ve intihar düşüncesinin ortaya çıkma olasılığının farkında olmalı ve hastaları uygun şekilde bilgilendirip, izlemelidir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ilacın suistimal potansiyeline işaret etmektedir. Buna karşın, insanlarda ilacın suistimali üzerine çalışmalar ve geniş ölçüde klinik deneyim ZYBAN'ın suistimal potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

ZYBAN, tedavi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları geçiren hastalarda derhal kesilmelidir. Hekimler, bu semptomların bupropiyon kesildikten sonra devam edebileceği veya tekrar meydana gelebileceği konusunu unutmamalı ve yeterli bir süre boyunca (en az bir hafta) semptomatik tedavi uygulamalıdır. Semptomlar tipik olarak deri döküntüsü, prurit, ürtiker veya göğüs ağrısını içerir, ancak anjiyoödem, dispne/bronkospazm, anafilaktik şok, eritema multiforme veya Stevens-Johnson Sendromu'nu içeren daha şiddetli reaksiyonlar olabilir. Gecikmiş aşırı duyarlılığı düşündüren döküntü ve diğer semptomlarla birlikte artralji, miyalji ve ateş de rapor edilmiştir. Bu semptomlar serum hastalığı belirtilerine benzeyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların çoğunda bupropriyon kullanımı sonlandırılıp antihistamin veya kortikosteroid tedavisine başlandıktan sonra semptomlar iyiye doğru gitmiş ve zamanla düzelmiştir.

Hipertansiyon:

Klinik uygulamada, tek başına veya nikotin replasman tedavisi ile kombinasyon halinde bupropiyon alan hastalarda bazı vakalarda şiddetli olabilen (bkz. Bölüm 4.8) ve akut tedavi gerektiren hipertansiyon bildirilmiştir. Bu durum hipertansiyon öyküsü olan ve olmayan hastalarda gözlenmiştir. Özellikle hipertansiyon öyküsü olan hastalarda olmak üzere, tedavinin başlangıcında kan basıncı ölçümleri alınmalı ve hasta daha sonra izlenmelidir. Kan basıncında klinik olarak anlamlı bir artış olması durumunda ZYBAN tedavisi durdurulmalıdır.

Mevcut sınırlı klinik çalışma verileri, ZYBAN ile Nikotin Transdermal Sisteminin (NTS) birlikte kullanılması ile daha yüksek sigarayı bırakma oranları elde edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi grubunda daha fazla tedaviye bağlı hipertansiyon vakası bildirilmiştir. NTS ile kombinasyon tedavisi kullanılıyorsa dikkatli olunmalı ve kan basıncı haftalık olarak izlenmelidir. Kombinasyon tedavisinin başlatılmasından önce, hekimler kullanılacak olan NTS'nin kısa ürün bilgilerini (KÜB) okumalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Yaşlılar:

Bupropiyona ait klinik deneyim, yaşlı hastalar ve diğer yetişkin hastalar arasında herhangi bir tolerans farkı tanımlanmamıştır. Bununla beraber, bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın daha fazla olacağı göz ardı edilemez; dolayısıyla bu hastalar için önerilen doz günde 1 defa 150 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

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 nedenle, hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZYBAN dikkatle kullanılmalıdır ve bu hastalarda önerilen doz günde 1 defa 150 mg'dır.

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

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Bupropiyon, metabolitleri şeklinde başlıca idrarla atılır. Dolayısıyla, aktif metabolitler normale kıyasla daha fazla birikebileceğinden, böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen doz günde 1 defa 150 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2). Bu hastalar yüksek ilaç veya metabolit seviyelerine işaret eden olası istenmeyen etkiler açısından yakından izlenmelidir.

İdrar testi ile etkileşim:

Bupropiyon, amfetamin benzeri bir kimyasal yapıya sahip olduğu için, idrardaki bazı hızlı ilaç taramalarında kullanılan tahlillerle etkileşime girmektedir ve özellikle amfetaminler için yanlış pozitif okumalara neden olabilir. Pozitif sonuç genellikle daha spesifik bir yöntemle doğrulanmalıdır.

Uygunsuz uygulama yolları:

Bupropiyon sadece oral kullanıma yöneliktir. Ezilen tabletlerin inhale edildiği ya da çözülen 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.

Serotonin sendromu:

Pazarlama sonrası dönem raporlarında, ZYBAN ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) gibi bir serotonerjik ajan birlikte kullanıldığında, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durum olan serotonin sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Eğer başka serotonerjik ajanlarla birlikte kullanım

kllinik açıdan gerekiyorsa, özellikle tedavi başlangıcı ve doz artışları sırasında hastanın dikkatle takip edilmesi önerilmektedir.

Serotonin sendromu; mental durum değişikliklerini (örneğin; ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik instabiliteyi (örneğin; taşikardi, düzensiz kan basıncı, hipertermi), nöromusküler bozuklukları (örneğin; hiperrefleksi, enkordinasyon, rijidite) ve/veya gastrointestinal semptomları (örneğin; bulantı, kusma, ishal) içerebilir. Serotonin sendromundan şüphelenilmesi durumunda, semptomların şiddetine bağlı olarak doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZYBAN, nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen tıbbi ürünleri kullanan hastalarda, yalnızca sigara bırakmanın potansiyel tıbbi faydalarının artan nöbet riskine kıyasla daha fazla olduğuna ilişkin güçlü bir klinik gerekçelendirme mevcut olduğunda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Bupropiyonun diğer ilaçlar üzerinde etkisi:

CYP2D6 izoenzimi yolu ile metabolize edilmemekle birlikte, bupropiyon ve ana metaboliti hidroksibupropiyon CYP2D6 yolağını inhibe eder. Bupropiyon hidroklorürün ve desipraminin, CYP2D6 izoenziminin yüksek metabolizörleri olduğu bilinen sağlıklı gönüllülerde eş zamanlı uygulanması desipraminin C_{maks} ve EAA değerlerinde büyük artışlarla (2 ila 5 kat) sonuçlanmıştır. Bupropiyon hidroklorürün en son verilen dozundan itibaren en az 7 gün sonrasında kadar CYP2D6 inhibisyonu görülmüştür.

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 gibi tıbbi ürünler bazı antidepresanları (örneğin; desipramin, imipramin, paroksetin), antipsikotikleri (örneğin; risperidon, tiyoridazin), beta-blokerleri (örneğin, metoprolol) ve Tip 1C antiaritmikleri (örneğin; propafenon, flekainit) içerir. ZYBAN halihazırda bu tip bir tıbbi ürünü kullanan bir hastanın tedavi rejimine ekleniyorsa, orjinal tıbbi ürünün dozunun düşürülmesi gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu durumlarda, ZYBAN ile tedavinin beklenen faydaları, potansiyel risklerine karşı dikkatle değerlendirilmelidir.

Pazarlama sonrası dönem raporlarında, ZYBAN ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) gibi bir serotonerjik ajan birlikte kullanıldığında, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durum olan serotonin sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Etkinliğini CYP2D6 aracılı metabolik aktivasyon sonunda gösteren ilaçlar (örneğin, tamoksifen), bupropiyon gibi CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı uygulandığında etkililiklerinde azalma gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitalopram primer olarak CYP2D6 üzerinden metabolize olmamakla birlikte, bir çalışmada bupropiyonun C_{maks} ve EAA ölçümlerini sırasıyla %30 ve %40 oranında artırdığı gözlenmiştir.

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

Diğer tıbbi ürünlerin bupropiyon üzerindeki etkisi:

Bupropiyon, büyük oranda sitokrom P450 CYP2B6 yoluyla temel aktif metaboliti hidroksibupropiyona metabolize edilir (bkz. Bölüm 5.2). Bupropiyon metabolizmasını CYP2B6 izoenzimi yoluyla etkileyebilecek tıbbi ürünlerle (örneğin; CYP2B6 substratları: siklofosamid, ifosfamid ve CYP2B6 inhibitörleri: orfenadrin, tiklopidin, klopidoğrel) 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 buna bağlı bupropiyon-hidroksibupropiyon oranındaki değişiklikler bilinmemektedir.

Bupropiyon büyük ölçüde metabolize edildiğinden, metabolizmayı indüklediği (örneğin; karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, ritonavir, efavirenz) ya da inhibe ettiği (örneğin, valproat) bilinen ilaçlarla eş zamanlı uygulama ilacın klinik etkililiğini ve 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 ila %80 oranında azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Benzer şekilde, iki hafta süreyle günde bir kez 600 mg dozunda uygulanan efavirenz sağlıklı gönüllülerde bupropiyon maruziyetini yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Bupropiyon ile birlikte bu ilaçlardan herhangi birini alan hastalarda, önerilen maksimum bupropiyon dozu aşılmadan, bupropiyon dozunun artırılması gerekebilir.

Nikotin, transdermal olarak flaster şeklinde uygulandığında, bupropiyon ve metabolitlerinin farmakokinetiklerini etkilememiştir.

Diğer etkileşim bilgileri:

Sigara kullanımı, CYP1A2 aktivitesinde artışla ilişkilendirilmiştir. Sigara kullanımının kesilmesinden sonra, bu enzimler aracılığı ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin klerensinde azalma ve buna bağlı olarak plazma düzeylerinde artış meydana gelebilir. Bu durum özellikle de dar terapötik aralığa sahip olan CYP1A2 ile metabolize edilen ilaçlar için önem taşıyabilir (örneğin; teofilin, takrin ve klozapin). Sigarayı bırakmanın CYP1A2 tarafından kısmen metabolize edilen ilaçlarla (örneğin; imipramin, olanzapin, klomipramin ve fluvoksamin) ilgili klinik sonuçları bilinmemektedir. Buna ek olarak, eldeki sınırlı veriler sigaranın flekainid veya pentazosin metabolizmasını indükleyebileceğini göstermektedir.

Eş zamanlı olarak levodopa veya amantadin alan hastalara bupropiyon tedavisi dikkatle uygulanmalıdır. Sınırlı klinik veriler, bupropiyon ile levodopa ya da amantadin tedavisini birlikte alan hastalarda istenmeyen etki (örneğin; bulantı, kusma ve nöropsikiyatrik olaylar – bkz. Bölüm 4.8) insidansının daha yüksek olduğunu bildirmektedir.

Klinik veriler bupropiyon ile alkol arasında farmakokinetik etkileşim belirlememişse de, ZYBAN tedavisi sırasında alkol alanlarda nadiren advers nöropsikiyatrik olaylar veya alkol toleransında azalma bildirilmiştir. ZYBAN tedavisi sırasında alkol tüketimi en aza indirilmeli veya alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Bupropiyondan farklı bir mekanizma aracılığı ile olmakla birlikte, monoamin oksidaz A ve B inhibitörleri katekolaminerjik yolları artırır. Bu sebeple, ZYBAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI'ler) eş zamanlı kullanımı, birlikte uygulamaya bağlı olarak yan etkilerin ortaya çıkmasında artışa sebebiyet verebileceğinden, kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Geri

dönüşsüz MAOI'lerin tedavisinin durdurulması ile ZYBAN tedavisinin başlaması arasında en az 14 günlük bir zaman geçmesi gerekir. Geri dönüşlü MAOI'ler için 24 saatlik bir aralık yeterlidir.

Çalışmalar, sürekli salımlı tablet formu yüksek yağ içerikli yemekler ile alındığında bupropiyon maruziyetinin artacağını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

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)

ZYBAN'ın insanlarda gebelik döneminde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ZYBAN kullandıkları süre boyunca uygun kontraseptif yöntem kullanmalıdır.

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.

ZYBAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilk trimesterinde bupropiyona maruziyet sonrasında elde edilen gebelik sonuçlarına ilişkin bazı epidemiyolojik çalışmalar, bazı konjenital kardiyovasküler malformasyonların (özellikle ventriküler septal bozukluklar ve kalpte sol çıkış yolu bozuklukları) riskinde artış ile bağlantı olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular çalışmalar arasında uyumlu değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etki ortaya koymamıştır (bkz. Bölüm 5.3). ZYBAN, gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlar, farmakoterapi kullanmadan sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Bupropiyon ve metabolitleri insanlarda anne sütü ile atılır. Emzirmenin yeni doğana/bebeğe faydaları ile ZYBAN tedavisinin anneye faydaları göz önünde bulundurularak emzirmenin durdurulması veya ZYBAN tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bupropiyonun insanlarda üreme yeteneği üzerindeki etkisine dair veri mevcut değildir. Sıçanlarda yapılmış bir çalışmada, bozulmuş fertiliteye dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Santral sinir sistemine etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi, bupropiyon karar verme veya motor ve kavrama becerisi gerektiren işleri yerine getirme kabiliyetini etkileyebilir. ZYBAN'ın sersemliğe ve bayılma hissine yol açtığı da bildirilmiştir. Bu nedenle, ZYBAN'ın performanslarını olumsuz etkilemediğinden emin oluncaya kadar hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda sistem organ sınıfı vücut sistemlerine ve insidansa göre sınıflandırılmış liste klinik deneyimden belirlenen yan etkiler hakkında bilgi sağlamaktadır. Şu önemlidir ki sigarayı bırakmaya bağlı olarak sıkça görülen nikotin yoksunluk semptomlarının bir kısmı da (örneğin; ajitasyon, insomnia, tremor, terleme) ZYBAN'a bağlı advers olaylar olarak değerlendirilir.

Kullanılan sıklık kategorileri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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: Ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Anjiyoödem, dispne/ bronkospazm ve anafilaktik şoku içeren daha ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Gecikmiş aşırı duyarlılığın belirtisi olarak döküntü ve diğer semptomlarla ilişkili olarak artralji, miyalji ve ateş bildirilmiştir. Bu semptomlar serum hastalığıyla benzerlik gösterebilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Kan glukoz bozuklukları

Bilinmiyor: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıkları

Çok yaygın: İnsomnia (bkz. Bölüm 4.2)

Yaygın: Ajitasyon, anksiyete, depresyon (bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın olmayan: Konfüzyon

Seyrek: İritabilite, saldırgan davranışlar, halüsinasyonlar, depersonalizasyon, kabuslar da dahil anormal rüyalar

Çok seyrek: Delüzyonlar, paranoid düşünceler, huzursuzluk, agresyon

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi ve intihar davranışı***, psikoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tremor, konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, sersemlik hali, tat alma bozuklukları

Seyrek: Nöbetler** (bkz. dipnot), distoni, ataksi, Parkinsonizm, koordinasyon eksikliği, hafıza kaybı, parestezi, senkop

Bilinmiyor: Serotonin sendromu****

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan basıncının yükselmesi (bazen ciddi), flushing (ateş basması)

Seyrek: Vazodilatasyon, postural hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı ve kusmayı içeren gastrointestinal rahatsızlıklar, abdominal ağrı, konstipasyon

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, sarılık, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları*

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, terleme

Seyrek: Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu, sedef hastalığının (psoriasis) alevlenmesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Seğirme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Sık idrara çıkma ve/veya idrar retansiyonu

Çok seyrek: Üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: 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. En sık görülen nöbet tipi, bazı vakalarda post-iktal konfüzyonla veya bellek bozukluğuyla sonuçlanabilen bir nöbet tipi olan generalize tonik-klonik nöbetlerdir (bkz. Bölüm 4.4).

*** İntihar düşüncesi ve davranışı gösteren vakalar bupropiyon tedavisi süresince rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

**** Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI’lar) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI’lar) gibi bir serotonerjik tıbbi ürün ve bupropiyon arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak serotonin sendromu gelişebilir (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 (TUFAM)’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

Maksimum terapötik dozun 10 katı aşmış dozlarının akut alınması bildirilmiştir. Bu olgularda, Bölüm 4.8’de yan etki olarak bildirilen olaylara ilaveten aşırı sersemlik, bilinç kaybı ve/veya kalp iletim bozuklukları (QRS’te uzama dahil), aritmi ve taşikardi gibi EKG değişiklikleri içeren semptomlar bildirilmiştir. QTc’de uzama da rapor edilmiştir, ancak bu genellikle QRS’te uzama ve artmış kalp hızıyla birlikte görülmüştür. Hastaların çoğunda sekel bırakmadan iyileşme görülse de, ilacı yüksek miktarda aşırı dozda alanlarda bupropiyonla ilişkili ölüm vakaları seyrek olarak rapor edilmiştir. Ek olarak, serotonin sendromu da bildirilmiştir.

Tedavi:

Aşırı dozaj durumunda hastanın hastaneye yatırılması önerilir. EKG ve hayati bulgular gözlenmelidir.

Uygun havayolu, oksijenlenme ve ventilasyon sağlanmalıdır. Aktif kömür kullanılması önerilir. Bupropiyon için spesifik antidot bulunmamaktadır. Diğer müdahaleler klinik endikasyona uygun olarak yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC Kodu: N06 AX12

Etki mekanizması:

Bupropiyon, katekolaminlerin (noradrenalin ve dopamin) nöronal geri alımının selektif inhibitörüdür ve indolaminlerin (serotonin) geri alımı üzerine etkisi minimaldir; monoamin oksidazı inhibe etmez. Bupropiyonun hastanın sigara içmesini önlemesinin hangi mekanizma ile olduğu bilinmemektedir.

Buna karşın, etkiye noradrenerjik ve/veya dopaminerjik mekanizmanın aracılık ettiği tahmin edilmektedir.

Klinik güvenliklik:

Uluslararası Gebelik Kayıtlarında, ilk trimesterde prenatal bupropiyon maruziyeti olan gebeliklerde prospektif gözlemlenen kardiyak doğum defekt oranı 9/675 (%1,3) olmuştur.

Retrospektif bir çalışmada, binden fazla birinci trimester maruziyetinde bupropiyonun konjenital malformasyon veya kardiyovasküler malformasyon oranı diğer antidepresanların kullanımıyla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmamıştır.

Ulusal Doğum Defektlerinin Engelleme Çalışması’ndan elde edilen verilerin retrospektif analizinde yeni doğanlarda sol çıkım yolu kalp defekti ile gebeliğin ilk aylarında anne tarafından beyan edilmiş bupropiyon kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki

gözlenmiştir. Anne tarafından bupropiyon kullanımı ile diğer tip kardiyak defektler arasında veya diğer tüm kalp defekti kategorileri arasında ise bir ilişki gözlenmemiştir.

Slone Epidemiyoloji Merkezi Doğum Defektleri Çalışması'ndan elde edilen verilerin analiz sonuçlarına göre, anne tarafından bupropiyon kullanımı ile sol çıkım yolu kalp defektlerinde istatistiksel açıdan anlamlı belirgin bir artış bulunmamıştır. Buna karşın, ilk trimesterde tek başına bupropiyon kullanımı ile ventriküler septal defektler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir.

Klinik çalışmalar:

Klinik çalışmalarda bupropiyon ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında yoksunluk semptomlarını azaltmış ve sigara içme isteğinde ve sigara içme dürtüsünde plaseboya kıyasla azalma kanıtı göstermiştir.

Üç çalışmada (Çalışma 403, 405 ve ZYB40017), sigarayı bırakmaya motive bir popülasyonda etkililik gösterilmiştir. Çalışma 403, bupropiyonun etkili olduğunu ve en etkili dozun 300 mg olduğunu gösteren bir doz aralığı çalışmasıdır. Çalışma 405, bupropiyon yavaş salımlı tabletin (SR) bir nikotin transdermal sisteminden (NTS) daha etkili olduğunu ve bupropiyon SR ile NTS kombinasyonunun tek başına her iki tedaviden sayısal olarak daha yüksek bir etkililiğe yol açtığını göstermiştir. Çalışma ZYB40017 de sigara kullanan kişilerden oluşan büyük bir popülasyonda bupropiyon SR'nin etkililiğini doğrulamıştır. Bu çalışmaların her birinde birincil etkililik ölçütü dört haftalık bir periyotta (tedavi fazında hafta 4'ün başından hafta 7'nin sonuna kadar) sigaradan kesintisiz uzak durma olmuştur. Bu etkililik ölçütü, sigarayı bırakmaya yardımcı bir ürünün onaylanması için genellikle kabul gören uluslararası bir ruhsatlandırma kriteridir. Bupropiyon SR ile uzun süreli tedavinin sigaraya tekrar başlamayı önlediği gösterilmiştir. Çalışma 406, 52 haftaya kadar bupropiyon almak üzere randomize edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, sigaraya tekrar başlama medyan sürelerinin daha uzun olduğunu göstermiştir.

AK1A4013 ve ZYB40014 çalışmaları, KOAH ve stabil kardiyovasküler hastalığı olan sigara kullanıcılarından oluşan popülasyonlarda sigarayı bırakmaya yardımcı olarak bupropiyon SR'nin faydasını göstermiştir. Çalışma ZYB40014'teki hastalarda kontrollü hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği şu hastalıklardan en az biri vardır: Miyokard infarktüsü öyküsü, müdahaleli kardiyak işlem öyküsü, stabil anjina, periferik vasküler hastalık veya sınıf I veya II konjestif kalp yetmezliği. Bu hastalar daha yaşlı, daha sağlıksız ve daha uzun süre sigara içmiş olmalarına rağmen, tıbbi açıdan risk altında olan bu hastalarda bupropiyon SR'nin etkililiği genel sigara içen popülasyonda bupropiyon SR ile gerçekleştirilmiş olan önceki çalışmalar ile büyük oranda benzer bulunmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında, bupropiyon SR tedavisindeki kardiyovasküler hastalığı olan olguların anlamlı derecede daha çoğu 4 ila 7 haftalık tedavi boyunca ve 12 aya kadar kesintisiz olarak sigaradan uzak durmuş, plaseboya kıyasla bupropiyon SR verilen yaklaşık 2 kat daha fazla KOAH'lı hasta tedavinin 4. ila 7. haftaları arasında ve 6 aylık takip nokrasına kadar sigaradan kesintisiz uzak durmuştur.

Akut kardiyovasküler hastalık ile hastaneye yatırılan erişkin sigara kullanıcılarında bupropiyon SR'nin randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada bupropiyon SR, tek başına danışmanlık programı ile elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında kısa vadede sigara bırakma oranlarını artırmış, aynı etki uzun vadede sigara bırakma üzerinde görülmemiştir. Akut kardiyovasküler hastalığı olan ve hastaneye yatırılmış hastalarda bupropiyon SR'nin tedavi süresince iyi tolere edildiği görülmüştür.

Bupropiyon SR, önceden nikotin replasman tedavisi (NRT) kullanmış hastalarda önceden NRT kullanmamış hastalara kıyasla eşit derecede etkili olmuştur ve önceki bir sigarayı bırakma denemesinde bupropiyon SR kullanmış olan hastalarda etkililik gösterilmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmanın geriye dönük analizi bupropiyonun önceden NRT kullanmış ve kullanmamış olan sigara kullanıcılarında eşdeğer etkililik gösterdiğini düşündürmektedir. İki çalışma (ZYB40003 ve ZYB40001), sigarayı bırakma amacıyla önceden bupropiyon kullanmış olan sigara kullanıcılarında bupropiyonun uzun vadeli etkililiğini ortaya koymuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülere 150 mg bupropiyon hidroklorürün uzatılmış salımlı film kaplı tablet formunda uygulanmasının ardından, yaklaşık 2,5 ila 3 saat sonra 100 nanogram/ml düzeyindeki maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) erişilmiştir. Bupropiyon ve aktif metabolitlerine (hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyon) ait EAA ve C_{maks} değerleri tek dozu takiben 50-200 mg'lık doz aralığında ve kronik dozu takiben 300-450 mg/günlük doz aralığında alınan dozla oransal bir artış göstermektedir. Hidroksibupropiyonun C_{maks} ve EAA değerleri, bupropiyonun C_{maks} ve EAA değerlerinden sırasıyla yaklaşık 3 ve 14 kat daha yüksektir. Treohidrobupropiyonun C_{maks} değeri bupropiyonun C_{maks} değerine benzerken, EAA değeri bupropiyon EAA düzeylerinden yaklaşık 5 kat daha yüksektir. Hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyonun pik plazma düzeylerine tek doz bupropiyon uygulamasından yaklaşık 6 saat sonra erişilmektedir. Plazma eritrohidrobupropiyon düzeyleri (treohidrobupropiyonun aktif olan bir izomeri) tek doz bupropiyondan sonra ölçülebilir düzeylere erişmemektedir.

Günde iki kez 150 mg bupropiyonun sürekli kullanımını takiben, bupropiyonun C_{maks} değeri tek dozdan sonra bildirilen değerlerle benzerdir. Hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyon için C_{maks} değerleri tek dozdan sonraki değerlere kıyasla kararlı durumda daha yüksektir (sırasıyla yaklaşık 4 ve 7 kat). Eritrohidrobupropiyon plazma düzeyleri, bupropiyon kararlı durum plazma düzeylerine benzerdir. Bupropiyon ve metabolitleri için kararlı duruma 5-8 günde erişilmektedir. Bupropiyonun mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir; buna karşılık idrarda atılım verileri bupropiyon dozunun en az %87'sinin emildiğini göstermektedir.

Sağlıklı gönüllülerde bupropiyon SR 150 mg tabletle yapılan iki çalışmada, ZYBAN tabletler yemekle birlikte alındığında bupropiyon maruziyetinin artabileceği öngörülmüştür. Yağ oranı yüksek bir kahvaltıdan sonra alındığında, bupropiyonun pik plazma düzeyleri (C_{maks}) iki çalışmada %11 ve %35 artış gösterirken genel bupropiyon maruziyeti (EAA) %16 ve %19 artmıştır.

Dağılım:

Bupropiyonun dağılımı oldukça yüksektir ve görünür dağılım hacmi yaklaşık 2000 L'dir.

Bupropiyon, hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyon plazma proteinlerine orta derecede bağlanır (sırasıyla %84, %77 ve %42). Treohidrobupropiyon metabolitinin proteine bağlanma derecesi bupropiyon ile görülenin yaklaşık yarısıdır.

Bupropiyon ve aktif metabolitleri anne sütü ile atılır. Hayvan çalışmaları, bupropiyon ve aktif metabolitlerinin kan-beyin bariyeri ve plasentadan geçtiğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Bupropiyon insanda büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Plazmada farmakolojik olarak aktif 3 metaboliti belirlenmiştir: Hidroksibupropiyon ve amino alkol izomeri olan treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon. Plazma konsantrasyonları bupropiyonunki kadar yüksek veya ondan daha yüksek olduğundan bunlar klinik önem taşıyabilir. Aktif metabolitler daha sonra inaktif metabolitlere dönüşerek (bazıları tam olarak karakterize olmamıştır fakat konjugatları içerebilir) 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 enzimlerinin rolü yoktur (bkz. Bölüm 4.5).

Treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyonun sitokrom P450'ye karşı inhibisyon potansiyeli çalışılmamıştır.

Bupropiyon ve hidroksibupropiyonun her ikisi de K_i değerleri sırasıyla 21 ve 13,3 μ M olmak üzere CYP2D6 izoenziminin inhibitörüdürler (bkz. Bölüm 4.5).

Tek doz 150 mg bupropiyonun oral uygulanmasını takiben bupropiyonun veya majör metabolitlerinin C_{maks} , yarılanma ömrü, T_{maks} , EAA veya klerensinde sigara içenler ile içmeyenler arasında farklılık yoktur.

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

Eliminasyon:

İnsanlara 200 mg 14 C-bupropiyonun oral uygulanmasını takiben radyoaktif dozun %87 ve %10'u sırasıyla idrar ve feçeste saptanmıştır. 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 görünür klerensi yaklaşık 200 L/saat'tir ve bupropiyonun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir.

Hidroksibupropiyonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon için eliminasyon yarılanma ömürleri daha uzundur (sırasıyla 37 ve 33 saat).

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:

Bupropiyonun ve aktif majör metabolitlerinin eliminasyonu renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalabilir. Son evre böbrek yetmezliği veya orta ila şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki sınırlı veriler, bupropiyona ve/veya metabolitlerine maruziyetin arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Bupropiyon ve aktif metabolitlerinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif ila orta şiddetli sirozu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir, fakat bireysel farklılıklar vardır (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli hepatik sirozu olan hastalar için bupropiyonun C_{maks} ve EAA değerleri önemli miktarda artar (ortalama değişiklik yaklaşık olarak sırasıyla %70 ve 3 kattır) ve sağlıklı gönüllülerdeki değerlerle karşılaştırıldığında daha değişkendir; sağlıklı gönüllülerden ortalama yarılanma ömür daha uzundur (yaklaşık %40). Hidroksibupropiyon için, sağlıklı gönüllülerdeki değerlerle karşılaştırıldığında, ortalama C_{maks} değerleri daha düşük (yaklaşık %70), ortalama EAA daha yüksek (yaklaşık %30), medyan T_{maks} daha geç (yaklaşık 20 saat) ve ortalama yarılanma ömrü daha uzundur (yaklaşık 4 kat). Treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon için, sağlıklı gönüllülerdeki değerlerle karşılaştırıldığında, ortalama C_{maks} daha düşük (yaklaşık %30), ortalama EAA daha yüksek (yaklaşık %50), medyan T_{maks} daha geç (yaklaşık 20 saat) ve ortalama yarılanma ömrü daha uzundur (yaklaşık 2 kat) (bkz. Bölüm 4.3).

Yaşlılar:

Yaşlılardaki farmakokinetik çalışmalar değişken sonuçlar göstermiştir. Tek doz çalışması, yaşlılarda bupropiyon ve metabolitlerinin farmakokinetiğinin genç erişkinlerden farklı olmadığını göstermiştir. Bir başka tek ve çok doz farmakokinetik çalışması, bupropiyon ve metabolitlerinin birikmesinin yaşlılarda daha geniş oranda görülebileceğini bildirmiştir. Klinik deneyim yaşlılar ve genç hastalar arasında tolerabilitede bir farklılık göstermemiştir, ancak daha yaşlı hastalarda daha yüksek duyarlılık göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda insandaki terapötik dozlardan defalarca daha yüksek dozlarda bupropiyon, diğerleri ile birlikte, dozla ilişkili şu semptomlara neden olmuştur: Sıçanlarda ataksi ve konvülsiyonlar; köpeklerde genel güçsüzlük, titreme ve emesis; her iki türde de letalite artışı. Hayvanlarda görülen ve insanlarda söz konusu olmadığını bildiğimiz enzim indüksiyonu sonucu hayvanlardaki sistemik maruziyet, önerilen en yüksek dozun kullanıldığı insanlarda görülene yakın bulunmuştur.

Üreme toksikolojisi

Fertilite

Sıçanlarda, mg/m^2 olarak maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 7 katına kadar olan dozlarda fertilitenin zarar gördüğüne dair bir kanıt yoktur.

Gebelik

Sıçanlarda veya tavşanlarda mg/m^2 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 olmuştur). Tavşanlarda, maksimum insan dozuna yaklaşık 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 olan maruziyetlerde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakoloji

Hayvan çalışmalarında karaciğer değişiklikleri görülmüştür, fakat bunlar bir karaciğer enzim indükleyicinin etkisini yansıtmıştır. İnsanda önerilen dozlarda bupropiyon kendi metabolizmasını indüklememektedir. Bu durum, laboratuvar hayvanlarındaki hepatik bulguların bupropiyonun insanlardaki güvenlik ve risk değerlendirmesi açısından sadece sınırlı öneme sahip olduğuna işaret etmektedir.

Karsinogenez/Mutagenez

Genotoksisite verileri, bupropiyonun zayıf bir bakteriyel mutajen olduğunu fakat memeli mutajeni olmadığını ve dolayısıyla insanda genotoksik ajan olarak bir endişe oluşturmadığını göstermektedir. Farelerde ve sıçanlardaki onkojenite çalışmaları, bu türlerde karsinojenite etkisinin olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz
Hipromelloz 2910
Sistein hidroklorür monohidrat
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz 2910, 6cP
Brezilya balmumu
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)

Baskı mürekkebi:

Siyah demir oksit (E172)
Hipromelloz 2910, 6cP
İzopropil alkol
Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

60 tablet, çocuk korumalı folyo/folyo (PA-Alu-PVC/kağıt-Alu) blisterde

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173 1.Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent/İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

112/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 07.05.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 28.04.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ