

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELDEPYON 450 mg Uzatılmış Salımlı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bupropion 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

VELDEPYON, majör depresif bozukluk tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinler

Önerilen doz, günde bir defa 150 miligramdır. Klinik çalışmalarda optimal bir doz belirlenememiştir. Bu dozun 4 hafta kullanılmasından sonra düzelme sağlanamazsa doz, günde bir defa 300 miligrama yükseltilebilir. Ardı ardına kullanılan dozlar arasında en az 24 saat bulunmalıdır. 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. VELDEPYON 450 mg, en az 2 hafta boyunca 300 mg / gün bupropion alan ve günde 450 mg doz gerektiren hastalarda kullanılabilir.



Halen toplamda 450 mg / gün'lük diğ er bupropion kombine dozları ile tedavi edilen hastalar, günde bir kez e değ er VELDEPYON 450 mg dozu ile değiştirilebilir.

 dame Tedavisi

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

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

VELDEPYON Tedavisinin Kesilmesi

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

Bupropion katekolaminlerin nöronal geri alımının seçici bir inhibitörüdür ve bir geri tepme etkisi veya ilacı bırakma reaksiyonları olasılık dışı bırakılamaz.

Uygulama  ekli:

VELDEPYON, bütün olarak yutulmalıdır., Nöbetler dahil olmak üzere advers olay riskinde artı a neden olabileceğinden tabletler kesilmemeli, ezilmemeli ya da çiğnenmemelidir.

VELDEPYON, a  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:

Bupropion 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:



VELDEPYON şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir.

VELDEPYON 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

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

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

Geriatrik 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. VELDEPYON ile klinik deneyimde yaşlı hastalarla erişkin hastalarda tolerabilitede farklılık saptanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

VELDEPYON, Bupropiona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Nöbet insidansı doza bağlı olduğundan VELDEPYON'nun, bupropion içeren herhangi bir başka ilaçla birlikte kullanılması kontrendikedir.

VELDEPYON, Halen konvülziyon bozukluğu veya hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

VELDEPYON, Bilinen merkez sinir sistemi tümörü olan hastalarda kontrendikedir.

VELDEPYON, 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.



VELDEPYON, şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir.

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbetler:

Bupropion tedavisine doza bağlı nöbet riski eşlik ettiğinden, modifiye salınlı bupropion tabletlerinde önerilen doz aşılmamalıdır. Günde 450 miligrama varan dozların kullanıldığı klinik çalışmalar sırasında modifiye salınlı bupropion tedavisine eşlik ettiği bildirilen tüm nöbet insidansı yaklaşık %0,1'dir.

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

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

- Nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen diğer ilaçların (antipsikotikler, antidepresanlar, sıtma tedavisi ilaçları, tramadol, teofilin, sistemik steroidler, kinolonlar ve sedatif etkisi olan antihistaminler) VELDEPYON ile birlikte kullanılması
- Kötü amaçla alkol kullanımı (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 VELDEPYON kullanılmasına son verilmelidir; bu hastalarda VELDEPYON kullanılması önerilmez.

Etkileşimler (bkz. Bölüm 4.5)

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

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

Literatürde, CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların, tamoksifenin aktif metaboliti olan endoksifenin konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle tamoksifen tedavisi sırasında, CYP2D6 inhibitörü olan bupropion kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Nöropsikiyatrik semptomlar:

Klinik durumun kötüleşmesi ve psikiyatrik bozukluklara eşlik eden intihar riski:

Depresyon; intihar düşüncelerinde, kendine zarar verme ve intiharda (intihar bağlantılı olaylar) artan risk ile ilişkilidir. Bu risk, önemli ölçüde remisyon sağlanıncaya dek devam eder.

İyileşme, tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha uzun süre ile olmayabilir ve bu yüzden hastalar, iyileşme görülene dek, yakından takip edilmelidir. Klinik deneyimler, düzelmenin ilk aşamalarında intihar riskinin artabileceğini göstermiştir.

İntihar bağlantılı olay öyküsü olan veya tedavi başlangıcından önce intihar düşüncesi bulunan hastalar intihar düşüncesi veya intihara teşebbüs açısından daha büyük risk altındadır ve tedavi süresince dikkatli şekilde takip edilmelidir.

Psikiyatrik bozuklukları olan yetişkin hastalarda antidepresan ilaç kullanımı için yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta analizi, plasebo verilen 25 yaşından küçük hastalar ile karşılaştırıldığında, intihar davranışında antidepresan kullanımı ile birlikte risk artışı olduğunu göstermiştir.



UYARI:

Antidepresanların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımının, intihar düşünce ya da davranışlarını arttırma 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. VELDEPYON'nun 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım endikasyonu yoktur.

VELDEPYON sigarayı bırakma tedavisinde endike değildir. Fakat bupropion içeren diğer ilaçlar endikedir. Bupropion 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 bupropion alan hastalarda da görülmüştür.

Bupropion 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 bupropion içeren diğer ilaçlar kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Bu semptomlar bildirildiğinde, vakaların çoğu bupropion içeren diğer ilaçları kullananlarda, fakat bazıları bupropion 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 bupropion içeren diğer ilaçların pazarlama öncesi çalışmalarında yer almamışlardır.

Bupropion 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, bupropion içeren diğer ilaçların kullanımının bırakılması ve derhal doktoruna ulaşılması konusunda uyarılmalıdır. Birçok pazarlama sonrası vakada, bupropion 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.

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

Hastaların (özellikle yüksek risk altında olan hastaların), özellikle tedavinin erken aşamalarında ve doz değişimlerini takiben, ilaç tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir. Hastalar (ve hastaların bakımı ile ilgilenenler); klinik durumlarındaki herhangi bir kötüleşmenin, intihar davranışı veya düşüncelerinin ve davranışlarda olağan dışı değişikliklerin takibinin gerekliliği ve bu semptomların görülmesi durumunda derhal tıbbi yardım alınması konusunda bilgilendirilmelidir. Bazı nöropsikiyatrik semptomların, altta yatan hastalığın durumuna veya ilaç tedavisine bağlı olarak gelişebileceğinin bilinmesi gerekir (bkz. “Mani ve bipolar bozukluk dahil nöropsikiyatrik semptomlar” ve 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, bupropionun duygu durum stabilizörleri ile kombinasyon şeklinde kullanıldığı sınırlı



klirik veriler maniye değişme oranının dūřuk oranda olduğunu dūřundurmektedir. 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, bupropionun kötüye kullanım potansiyelinin dūřuk olduğunu göstermektedir.

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

Aşırı duyarlılık:

Tedavi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastalarda VELDEPYON kullanılmasına derhal son verilmelidir. Doktorlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının VELDEPYON 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 semptomlarındandır ama anjiyoödem, dispne/bronkospazm, anafilaktik řok, eritem multiform veya Stevens-Johnson sendromu gibi daha şiddetli reaksiyonlar da gelişebilir. Deri döküntüsü ve gecikmiş aşırı duyarlılığı dūřundren diğer semptomlarla birlikte eklem ağrıları, kas ağrıları ve ateř de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastaların hemen tümündeki semptomlar, bupropion kullanımının durdurulmasını ve antihistamin ya da kortikosteroid kullanılmasını takiben düzelmiş ve zaman içerisinde tamamen kaybolmuştur.

Kardiyovasküler hastalık:

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



Kan basıncı:

Bupropionun, depresyonu olmayan Evre I hipertansiyon hastalarında kan basıncını anlamlı derecede yükseltmediği gösterilmiştir. Ancak, klinik pratikte bupropion 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 VELDEPYON tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Bupropion 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:

Bupropion karaciğerde geniş oranda kapsamlı olarak metabolize edilir ve bu metabolitlerin metabolizması da karaciğerde gerçekleşir. Hafif-orta şiddette karaciğer sirozu olan hastalardaki bupropion farmakokinetiğinin, sağlıklı gönüllülerdekinden istatistiksel anlam taşıyacak şekilde farklı olduğu gözlenmemiştir, ancak bu vakalarda bupropion plazma düzeylerinin hastadan hastaya gösterdiği değişiklikler, karaciğer bozukluğu olmayan hastalardakinden daha fazla olduğundan VELDEPYON, 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.

Geriyatrik popülasyon:

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.

İdrar testi ile etkileşim:

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

Uygun olmayan uygulama yolları:

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

Serotonin sendromu:

VELDEPYON ve selektif 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 pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Eğer başka serotonerjik ajanlarla birlikte kullanım klinik 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, enkoordinasyon, 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

Monoamin oksidaz A ve B inhibitörleri, bupropiondan farklı bir mekanizma ile katekolaminerjik yolları da etkilediğinden, VELDEPYON 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 VELDEPYON ile tedavinin başlaması arasında en az 14 günlük bir zaman geçmesi gerekir. Geri dönüşlü MAOI'lar için 24 saatlik bir periyot yeterlidir.

Bupropionun diğer ilaçlar üzerinde etkisi

Bupropion ve ana metaboliti olan hidroksibupropion CYP2D6 izoenzimi tarafından metabolize edilmese de bu izoenzimi inhibe ederler. Sağlıklı gönüllülerde bupropion 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 bupropion dozunun ardından en az 7 gün devam etmiştir.

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

VELDEPYON ve selektif 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 pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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



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

Bupropionun 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, bupropion sonlandırıldığında digoksin seviyelerinin artabileceğinin farkında olmalı ve hasta olası digoksin toksisitesine karşı takip edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerin bupropion üzerindeki etkisi

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

Bupropion 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, bupropion ve major metabolitlerine maruziyeti yaklaşık %20 ile %80 oranında azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Benzer şekilde, iki hafta süreyle günde bir kez 600 mg dozunda uygulanan efavirenz, bupropion maruziyetini yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Azalmış maruziyetin klinik sonuçları net değildir, ancak majör depresyon tedavisinde etkililiğin azalmasını içerebilir. Bupropion ile birlikte bu ilaçlardan herhangi birini alan hastalarda, önerilen maksimum doz aşılmadan, bupropion dozunun arttırılması gerekebilir.



Diğer etkileşim bilgileri

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

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

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

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

Bupropion çoklu oral dozları, 12 denekte, lamotrijinin tek doz farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiler göstermemiş; yalnızca lamotrijin glukuronatın EAA'sında minimal yükselmeye sebebiyet vermiştir.

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

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)

VELDEPYON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

VELDEPYON'nun insanlarda gebelik döneminde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların VELDEPYON 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.

VELDEPYON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Uluslararası Gebelik Kayıtlarında ilk trimesterda bupropiona 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 bupropion 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 bupropionu hamileliğin ilk üç ayından sonra kullanan kadınların bebeklerinde (n = 1,049) görülenlerden (sırasıyla % 2.2 ve % 1.0) daha yüksek olmadığı görülmüştür.

Laktasyon dönemi

Bupropion ve metabolitleri anne sütüne geçtiğinden bebek sahibi olan kadınlara VELDEPYON tedavisi sırasında bebeklerini emzirmemeleri önerilmelidir.



Üreme yeteneği/Fertilite

Bupropionun 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 bupropion da yargı veya motor ve kognitif beceriler gerektiren fonksiyonların yerine getirilme yeteneğini etkileyebilir. Bu nedenle hastalar VELDEPYON 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.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: 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: 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

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

Çok seyrek: Kan glukoz bozuklukları

Bilinmiyor: Hiponatremi



Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk (bkz. Bölüm 4.2)

Yaygın: Ajitasyon, anksiyete

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

Seyrek: Agresyon, hostile, iritabilite, huzursuzluk, hallüsinasyonlar, karabasanlar dahil anormal rüyalar, depersonalizasyon, delüzyonlar, paranoid fikirler

Çok seyrek: Delüzyonlar, paranoid fikirler, huzursuzluk, saldırganlık

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

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

Yaygın olmayan: Konsantrasyon bozukluğu

Seyrek: Nöbetler (bkz. dipnot) **,

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

Bilinmiyor: Serotonin sendromu****

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

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

Çok seyrek: Vazodilatasyon, postüral hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık



Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Transaminazlarda yükselme, sarılık, hepatit

Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları*

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı, terleme

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

Bilinmiyor: Kötüleşen sistemik lupus eritematozus sendromu, kutanöz lupus eritematozusu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Seyrek: Seğirme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Sık idrara çıkma ve/veya idrar retansiyonu, idrarını 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).

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

**** Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI’lar) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI’lar) gibi bir serotonerjik tıbbi ürün ve bupropion 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 (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 uyuşukluk, bilinç kaybı ve/veya QRS uzaması dahil iletim bozuklukları, aritmiler ve taşikardi gibi EKG değişiklikleri şeklinde belirtilere/semptomlara da neden olmuştur. Genellikle QRS uzaması ve artmış kalp ritmi ile birlikte görülen QTc uzaması raporlanmıştır. Doz aşımı gerçekleşen hastaların neredeyse tümü, geride araz bırakmaksızın iyileşmiştir, ama doz aşımının çok yüksek miktarlarda gerçekleştiği ender hastalarda bupropiona eşlik eden ölüm bildirilmiştir. Bu vakalarda birçok, kontrol edilemeyen konvülziyon, bradikardi, kalp yetmezliği, ölüm öncesi kardiyak arrest görülmüştür. Ek olarak, serotonin sendromu da bildirilmiştir.

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: Diğer Antidepresanlar

ATC kodu: N06AX12

Etki mekanizması:



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

Bupropion, 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 zellikler

Genel zellikler:

Bupropion hidroklorür, suda, etanol ve metanolde kolaylıkla cznen, 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 calışılmamıştır.

Emilim:

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

Besinlerle birlikte alınması, modifiye salınımlı bupropion 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 calışmalar bupropionun, 200 mcg/mL'e kadar olan konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %84 oranında bağlandığını göstermiştir. Hidroksibupropion metabolitinin proteine bağlanma oranı bupropiona benzer olmakla birlikte, treohidrobupropion metabolitinin bağlanma oranı bupropion değerinin yaklaşık yarısıdır.

Biyotransformasyon:

Bupropion insanlarda ileri düzeyde metabolize edilir. Plazmada, hidroksibupropion ve aminoalkol izomerler olan treohidrobupropion ve eritrohidrobupropion olmak üzere, karbonil grubunun indirgenmesi ile oluşan farmakolojik aktiviteye sahip 3 metabolit vardır. *In vitro* bulgular bupropionun başlıca aktif metaboliti olan hidroksibupropiona öncelikle CYP2B6 izoenzimi tarafından dönüştürüldüğünü, oysa sitokrom P450 izoenzimlerinin treohidrobupropion



oluşumunda etkili olmadığını göstermiştir. Bupropion yan zincirinin oksidasyonu, daha sonra majör üriner metabolit olarak atılan meta-klorobenzoik asidin bir glisin konjugatının oluşumuna neden olmaktadır. Bupropiona kıyasla metabolitlerin potensi ve toksisitesi tamamen karakterize edilememiştir. Ancak fareler üzerinde yapılan bir antidepresan tarama çalışmasında hidroksibupropion potensinin bupropion değerinin yarısı olduğu ancak treohidrobupropion ve eritrohidrobupropionun bupropiondan 5 kat daha düşük potense sahip olduğu gösterilmiştir. Plazma konsantrasyonlarının bupropion kadar veya daha da yüksek olması nedeniyle bu metabolitler, klinik önem taşıyor olabilir.

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

İnsanlarda, hidroksibupropionun en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşması VELDEPYON uygulandıktan yaklaşık 7 saat sonra gerçekleşmektedir. VELDEPYON uygulamasını takiben hidroksibupropionun en yüksek plazma konsantrasyonları ana ilacın kararlı durumdaki en yüksek seviyesinden 7 kat yüksektir. Hidroksibupropionun eliminasyon yarı-ömrü, yaklaşık 20 ($\pm$ 5) saattir, kararlı düzeylerdeki EAA değeri ise bupropionun yaklaşık 13 katıdır. Eritrohidrobupropion ve treohidrobupropion metabolitleri için plazmada doruk konsantrasyonlara erişilene kadar geçen süreler, hidroksibupropion metaboliti ile benzerdir. Bununla birlikte eliminasyon yarı ömür süreleri daha uzundur (sırasıyla yaklaşık 33 ($\pm$ 10) ve 37 ($\pm$ 13)) ve kararlı düzey EAA değerleri sırası ile bupropionun 1,4 ve 7 katıdır.

Eliminasyon:

İnsanlarda, 200 mg ^{14}C -bupropion verilmesinden sonra radyoaktif dozun %87'si idrarda, %10'u feçeste belirmiştir. Bupropion dozunun yalnızca %0,5'inin değişikliğe uğramaksızın vücuttan atılması, bu bileşiğin vücutta geniş kapsamlı olarak metabolize edilmesiyle bağdaşan bir bulgudur. Bupropionun ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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



Hastalarda karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bupropion 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 hidroksibupropion ve treohidrobupropion metabolitlerine ait EAA değerinde sırasıyla 2,3 ve 2,8 katlık bir artış mevcuttur. Bupropionun majör metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği ile azalabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğunun bupropion farmakokinetiği üzerindeki etkisi, biri alkolik karaciğer hastalığı, diğeri hafif-orta şiddette karaciğer sirozu olan hastalarda olmak üzere 2 tek-doz çalışmasında karakterize edilmiştir. İlk çalışma hidroksibupropion 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 bupropion ve hidroksibupropion için EAA değerleri alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha değişken olup daha yüksek olma eğilimi göstermiştir (%53 ila %57). İki hasta grubu arasında, bupropion 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 bupropionun C_{maks} ve EAA değerlerinin, belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiş (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). Hidroksibupropion metaboliti için C_{maks} değeri yine sağlıklı gönüllülere kıyasla ortalama yaklaşık %69 daha düşüktür. Birleşik amino-alkol izomerleri treo- ve eritrohidrobupropion metabolitleri için C_{maks} değeri yaklaşık %31 daha düşüktür. Ortalama EAA değeri hidroksibupropion için 1,5 kat treo- ve eritrohidrobupropion için ise 2,5 kat artmıştır. Medyan T_{maks} değeri hidroksibupropion için 19 saat, treo- ve eritrohidrobupropion için ise 31



saat sonra gözlenmiştir. Hidroksibupropion ve treo- ve eritrohidrobupropion 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, bupropion 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 bupropionun kararlı düzey konsantrasyonlarının araştırılması, yaş ile (18- 83 yaş arası) bupropion plazma konsantrasyonları arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir. Bir tek-doz çalışması bupropionun 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, bupropionun 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, bupropionun tepe plazma konsantrasyonlarında cinsiyete bağlı 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 bupropionun oral uygulanmasının ardından, bupropionun veya aktif metabolitlerinin C_{max}, yarılanma ömrü, T_{max}, EAA veya klirensinde, sigara içiciler ile içilen olmayan kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda insandaki terapötik dozlardan defalarca daha yüksek dozlarda bupropion; 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 bupropionun, kendi metabolizmasının indüksiyonuna neden olmaması; laboratuvar hayvanlarındaki karaciğer değişikliklerinin, bupropionun insanlardaki güvenlik ve risk değerlendirmesinde yalnızca sınırlı önem taşıdığı izlenimini vermektedir.

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

Sıçanlarda ve 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 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 bupropion uygulanan sıçanların yavrularında, maksimum önerilen insan dozunun mg/m^2 bazında yaklaşık 7 katına kadar dozlarda herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Genotoksisite verileri bupropionun, 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 folyo 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

55020 – İlkadım/ SAMSUN

8. RUHSAT NUMARASI

2023/398

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ