# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUPRAPAN 300 mg uzatılmış salımlı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Bupropiyon hidroklorür: 300 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 şekilli tabletler.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BUPRAPAN, majör depresif atakların tedavisinde kullanılır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji:**

**Yetişkinler:**
Önerilen başlangıç dozu, günde bir defa 150 miligramdır. Klinik çalışmalarda optimal bir doz belirlenmemiştir. Bu dozun 4 hafta kullanılmasından sonra düzelme sağlanamazsa doz, günde bir defa 300 miligrama yükseltilebilir. Ardı ardına kullanılan dozlar arasında en az 24 saat bulunmalıdır.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

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

**BUPRAPAN tedavisinin kesilmesi:**
BUPRAPAN ile yapılan klinik çalışmalarda, (değerlendirme ölçekleri yerine spontan bildirilen olaylar olarak belirlenen) ilaç kesilme reaksiyonları gözlenmemiştir. Buna karşın, tedaviye son verileceği zaman kademeli doz azaltımı düşünülebilir. Bupropiyon, katekolaminlerin nöronal geri alımının seçici bir inhibitörüdür ve bir geri tepme etkisi veya ilacı bırakma reaksiyonları olasılık dışı bırakılamaz.

**Uygulama şekli:**

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

BUPRAPAN tablet, aç ya da tok karnına alınabilir.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**
Böbrek yetmezliği olan hastalarda, bupropiyon ve aktif metabolitleri normale kıyasla daha fazla birikebileceğinden, önerilen doz günde bir defa 150 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:**
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetikteki değişkenlik daha yüksek olduğundan, önerilen doz günde bir defa 150 mg'dır. BUPRAPAN, şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

BUPRAPAN, çocuklarda veya 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). BUPRAPAN'ın 18 yaşından küçük hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Yaşlı hastalarda etkililik belirsizdir. Bir klinik çalışmada, yaşlı kişiler yetişkinlerle aynı doz rejimini takip etmiştir. Bazı yaşlı hastalarda duyarlılığın daha fazla olacağı göz ardı edilemez.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

BUPRAPAN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Bupropiyona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 6.1),
- Nöbet insidansı doza bağlı olduğundan, doz aşımından kaçınmak için bupropiyon içeren herhangi başka bir ilaç kullanan hastalarda,
- Halen nöbet bozukluğu olan veya nöbet geçmişi olan hastalarda,
- Bilinen merkezi sinir sistemi tümörü olan hastalarda,
- Tedavi sırasında herhangi bir zamanda alkol ya da kullanımının durdurulmasına nöbet riskinin eşlik ettiği bilinen herhangi bir ilaç (özellikle benzodiazepinler ve benzodiazepin-benzeri ilaçlar) kullanmayı birdenbire bırakan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda,
- Bulimia veya anoreksia nervoza teşhisi konulan veya bu bozuklukları daha önceden bulunan hastalarda.

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

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Nöbetler:**

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

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

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

- Nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen diğer ilaçların (antipsikotikler, antidepresanlar, sıtma tedavisi ilaçları, tramadol, teofilin, sistemik steroidler, kinolonlar ve sedatif etkisi olan antihistaminikler) BUPRAPAN ile birlikte kullanılması
- Kötü amaçla alkol kullanımı (bkz. Bölüm 4.3)
- Kafa travması öyküsü
- Hipoglisemik ilaçlarla veya insülinle tedavi edilmekte olan diyabet
- Merkez sinir sistemi uyarıcılarının veya iştah kesici ilaçların kullanılması

Tedavi sırasında nöbet gelişen hastalarda BUPRAPAN kullanılmasına son verilmelidir. Bu hastalarda BUPRAPAN kullanılması önerilmez.

**Etkileşimler (bkz. Bölüm 4.5):**
Bupropiyonun veya metabolitlerinin plazma düzeyleri, farmakokinetik etkileşimlere bağlı olarak değişebilir ve bu durum ağız kuruluğu, uykusuzluk, nöbetler gibi istenmeyen etkilerin gelişme olasılığının artmasına neden olabilir. Bu nedenle bupropiyonun, bupropiyon metabolizmasının indüksiyonuna veya inhibisyonuna yol açan ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılması gerekir.

Bupropiyon, sitokrom P450 2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe eder. Bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların bupropiyonla birlikte kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır.
Literatürde, CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların, tamoksifenin aktif metaboliti olan endoksifenin konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle tamoksifen tedavisi sırasında, CYP2D6 inhibitörü olan bupropiyon kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

**Nöropsikiyatri:**
<u>İntihar/İntihar düşünceleri veya klinik durumun kötüleşmesi:</u>
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. BUPRAPAN'ın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanım endikasyonu yoktur.

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

Bupropiyon kullanan tüm hastalar, davranış değişikliği, saldırganlık, ajitasyon, depresif duygu durumu, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil nöropsikiyatrik semptomlar için gözlemlenmelidir. Önceden varolan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi ve intihar eylemi gibi durumların yanı sıra yukarıdaki semptomlar da bupropiyon içeren diğer ilaçlar kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Bu semptomlar bildirildiğinde, vakaların çoğu bupropiyon içeren diğer ilaçları kullananlarda, fakat bazıları bupropiyon içeren diğer ilaçların tedavisinin sona erdirilmesini takiben görülmüştür. Bu olaylar, önceden bilinen psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan hastalarda görülmüştür; bazılarında psikiyatrik hastalığın kötüleştiği görülmüştür. Şizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk gibi ciddi psikiyatrik hastalıkları olan hastalar bupropiyon içeren diğer ilaçların pazarlama öncesi çalışmalarında yer almamışlardır.

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

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

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 geliştiyse veya hastada mevcut semptomların bir parçası değilse ilacın kullanılmasına son verilme olasılığı dahil, tedavi rejiminde değişiklik yapılması ve bu bağlamda ilacın kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.

Mani ve bipolar bozukluk dahil nöropsikiyatrik semptomlar:
Nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle de, daha çok psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda olmak üzere, psikotik ve manik semptomatoloji gözlenmiştir. Ayrıca, bir majör 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 edilmesinin genellikle mikst/manik atak gelişme olasılığını artırdığına inanılmaktadır. Bipolar bozukluk öyküsü olan hastalarda, bupropiyonun duygu durum stabilizörleri ile kombinasyon şeklinde kullanıldığı sınırlı klinik veriler maniye değişme oranının düşük oranda olduğunu düşündürmektedir. Antidepresan ilaç tedavisine başlanmadan önce hastaların, bipolar bozukluk riski bakımından yeterince araştırılması gerekir. Böyle bir tarama intihar, bipolar bozukluk ve depresyon ailesel öyküsü dahil ayrıntılı bir psikiyatrik öyküyü içermelidir.

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

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

**Aşırı duyarlılık:**
Tedavi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastalarda BUPRAPAN kullanımına derhal son verilmelidir. Doktorlar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının BUPRAPAN kullanımı 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 şok, eritem multiform veya Stevens-Johnson sendromu gibi daha şiddetli reaksiyonlar da gelişebilir. Deri döküntüsü ve gecikmiş aşırı duyarlılığı düşündüren diğer semptomlarla birlikte eklem ağrıları, kas ağrıları ve ateş de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastaların çoğunda semptomlar, bupropiyon kullanımının durdurulmasını ve antihistaminik ya da kortikosteroid kullanılmasını takiben düzelmiş ve zaman içerisinde tamamen kaybolmuştur.

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

Kan basıncı:
Bupropiyonun, depresyonu olmayan Evre I hipertansiyon hastalarında kan basıncını anlamlı derecede yükseltmediği gösterilmiştir. Ancak klinik pratikte bupropiyon kullanan hastalarda, bazı vakalarda akut tedavi gerektirebilecek ve şiddetli olabilecek 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 gözlendiğinde BUPRAPAN tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

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

Brugada sendromu:
Bupropiyon, kalp durmasına ve/veya ani ölüme yol açabilen karakteristik EKG değişiklikleri (sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segment yükselmesi ve T dalga anormallikleri) ile seyreden nadir bir kalıtsal kardiyak sodyum kanalı hastalığı olan Brugada sendromunu ortaya çıkarabilir. Brugada sendromu veya ailede kardiyak arrest veya ani ölüm öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

**Özel hasta grupları:**

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

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

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

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, esas olarak metabolitleri şeklinde idrarla atılır. Dolayısıyla bu hastalarda aktif metabolitler normale kıyasla daha fazla birikebilir. Bu hastalar yüksek ilaç veya metabolit seviyelerine işaret eden olası istenmeyen etkiler açısından (örneğin; uykusuzluk, ağız kuruluğu, nöbetler) yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2*)*.

Geriyatrik popülasyon:

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

**İdrar testi ile etkileşim:**

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

**Uygun olmayan uygulama yolları:**

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

BUPRAPAN 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), nöromüsküler 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

Monoamin oksidaz A ve B inhibitörleri, bupropiyondan farklı bir mekanizma ile katekolaminerjik yolakları da etkilediğinden, BUPRAPAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOİ) eş zamanlı kullanımı, istenmeyen etkilerin olasılığını artırabileceğinden, kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İrreversibl MAOİ'lerin kullanımının sonlandırılması ile BUPRAPAN ile tedavinin başlaması arasında en az 14 günlük bir zaman geçmesi gerekir. Reversibl MAOİ'ler için 24 saatlik bir periyot yeterlidir.

Bupropiyonun diğer ilaçlar üzerinde etkisi:
Bupropiyon ve ana metaboliti olan hidroksibupropiyon CYP2D6 izoenzimi tarafından metabolize edilmeseler de bu izoenzimin yolağını inhibe ederler. Sağlıklı gönüllülerde bupropiyon ve desipraminin birlikte kullanımı CYP2D6 izoenziminin aşırı metabolizörü olarak bilinir ve bu durum desipraminin $C_{maks}$ ve EAA değerlerinde artışa sebep olur (2 ila 5 kat). CYP2D6'nin inhibisyonu son bupropiyon dozunun ardından en az 7 gün devam etmiştir.

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

BUPRAPAN 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).

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

Bir selektif geri alım inhibitörü olan sitalopram primer olarak CYP2D6 üzerinden metabolize olmamakla birlikte, bir çalışmada bupropiyon sitalopramın $C_{maks}$ ve EAA ölçümlerini sırasıyla %30 ve %40 oranda arttırmıştır.

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

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

Bupropiyon büyük ölçüde metabolize edildiğinden, metabolizmayı indüklediği (örneğin; karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, ritonavir, efavirenz) ya da inhibe ettiği (örneğin, valproat) bilinen ilaçlarla eş zamanlı uygulama için, ilacın klinik etkililiğini veya güvenliliğini etkileyebileceğinden, 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 kullanımı, 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, bupropiyon maruziyetini yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Azalmış maruziyetin klinik sonuçları net olmamakla birlikte majör depresyon tedavisinde etkililiğin azalmasını içerebilir. Bupropiyon ile birlikte bu ilaçlardan herhangi birini kullanan hastalarda, bupropiyon için önerilen maksimum doz aşılmadan, bupropiyon dozunun arttırılması gerekebilir.

Diğer etkileşim bilgileri:
Levodopa veya amantadin kullanan hastalarda eşzamanlı olarak BUPRAPAN kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Sınırlı klinik veriler, levodopa veya amantadin ile eşzamanlı olarak bupropiyon kullanan hastalarda istenmeyen etki insidansının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (örneğin; bulantı, kusma ve nöropsikiyatrik olaylar. Bkz. Bölüm 4.8).

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

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

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

BUPRAPAN 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):**
BUPRAPAN'ın insanlarda gebelik döneminde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların BUPRAPAN kullandıkları süre boyunca uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılması 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.

BUPRAPAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Annenin gebeliğin ilk trimesterinde bupropiyona maruziyeti sonrasına ait gebelik dönemi verileri için yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle ventriküler septal bozukluğu ve sol ventriküler çıkış yolu bozukluğu olmak üzere, belirli konjenital kardiyovasküler malformasyonların riskinde artış bildirilmiştir. Bu bulgular çalışmalar arasında tutarlı değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda reprodüktif toksisite için doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki göstermemiştir. BUPRAPAN, annenin klinik durumunun bupropiyon ile tedavi gerektirdiği ve alternatif tedavi seçeneği bulunmadığı durumlar dışında gebelik süresince kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi:**
Bupropiyon ve metabolitleri insanlarda anne sütüne geçer. Emzirmenin veya BUPRAPAN tedavisinin kesilmesine yönelik karar, emzirmenin yenidoğan bebeğe ve BUPRAPAN tedavisinin anneye olan faydaları göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite:**
Bupropiyonun insan üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir üreme çalışmasında bozulmuş fertilite ile ilgili herhangi bir bulgu görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

## 4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyimlerden elde edilen istenmeyen etkiler, sistemik organ sınıflarına ve sıklıklarına göre aşağıda listelenmiştir.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100),seyrek (≥ 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)
Çok seyrek: Anjiyoödem, dispne/bronkospazm ve anafilaktik şok dahil, daha şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları. Deri döküntüsüyle ilişkili artralji, miyalji, ateş ve gecikmiş aşırı duyarlılık izlenimi veren diğer semptomlar bildirilmiştir. Bu semptomlar serum hastalığını andırabilir.

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksia

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

Çok seyrek: Kan glukoz bozuklukları

Bilinmiyor: Hiponatremi

**Psikiyatrik hastalıkları**

Çok yaygın: İnsomnia (bkz. Bölüm 4.2)

Yaygın: Ajitasyon, anksiyete

Yaygın olmayan: Depresyon (bkz. Bölüm 4.4), konfüzyon
Çok seyrek: Agresyon, hostilite, irrritabilite, huzursuzluk, halüsinasyonlar, kabuslar dahil anormal rüyalar, depersonalizasyon, delüzyonlar, paranoid fikirler Bilinmiyor: İntihar düşünceleri ve intihar davranışları***, psikoz, disfemi, panik atak

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

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

Yaygın olmayan: Konsantrasyon bozukluğu

Seyrek: Nöbetler (bkz. dipnot)**

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

Bilinmiyor: Serotonin sendromu****

**Göz hastalıkları**

Yaygın: Görme bozuklukları

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Kulak çınlaması

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Palpitasyonlar

**Vasküler hastalıkları**

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

Çok seyrek: Vazodilatasyon, postüral hipotansiyon

**Gastrointestinal hastalıkları**

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

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık

**Hepatobiliyer hastalıkları**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, hepatit

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları***

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı, terleme

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, sedef hastalığının (*psoriasis*) alevlenmesi, alopesi

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

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Seğirme

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Ateş, göğüs ağrısı, asteni

*Aşırı duyarlılık kendisini deri reaksiyonları şeklinde gösterebilir. Bkz. "Bağışıklık sistemi hastalıkları" ve "Deri ve deri altı dokusu hastalıkları"

**Nöbetlerin insidansı yaklaşık %0,1 (1/1.000)'dir. Bazı vakalarda post-iktal konfüzyonla veya bellek bozukluğuyla sonuçlanabilen generalize tonik-klonik nöbetler, en sık görülen nöbet tipidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

****Selektif 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Maksimal terapötik dozun 10 katını aşan dozların akut olarak alındığı bildirilmiştir. Doz aşımı; Bölüm 4.8'de listelenen olayların yanı sıra uyuşukluk, bilinç kaybı ve/veya QRS uzaması dahil iletim bozuklukları, aritmiler ve taşikardi gibi elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri şeklinde belirtilere/semptomlara da neden olmuştur. Genellikle QRS uzaması ve artmış kalp ritmi ile birlikte görülen QTc uzaması da raporlanmıştır. Doz aşımı gerçekleşen hastaların neredeyse tümü, geride araz bırakmaksızın iyileşmiştir ama doz aşımının çok yüksek miktarlarda gerçekleştiği ender hastalarda bupropiyona eşlik eden ölüm bildirilmiştir. Ek olarak, serotonin sendromu da bildirilmiştir.

Tedavi:

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06 AX12

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

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

Klinik etkililik:
Bupropiyonun antidepresan aktivitesi, majör depresif bozukluğu (MDB) olan toplamda 1155 BUPROPİYON XL hastası ve 1868 BUPROPİYON SR hastasını içeren bir klinik programda araştırılmıştır. 3'ü AB'de 300 mg/güne varan dozlarda ve 4'ü ABD'de 450 mg/gün'e varan esnek bir doz aralığında olmak üzere, toplamda 7 çalışmada BUPROPİYON XL'in etkililiği incelenmiştir. Buna ilaveten, BUPROPİYON SR ile MDB'de yürütülen 9 çalışmanın BUPROPİYON XL'nin (günde bir kez) BUPROPİYON SR (günde iki kez) tablete biyoeşdeğerliğinde destekleyici olduğu kabul edilmektedir.

BUPROPİYON XL, 150-300 mg aralığında dozların kullanıldığı birebir aynı iki çalışmanın birinde Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (MADRS) toplam skorundaki iyileşme ile ölçüldüğü üzere plaseboya karşı istatistiksel üstünlük göstermiştir. Yanıt ve remisyon oranları da plaseboya kıyasla BUPROPİYON XL ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir. Yaşlı hastalarda yürütülen üçüncü bir çalışmada, plaseboya kıyasla istatistiksel üstünlük birincil parametre olan MADRS'deki başlangıca göre ortalama değişiklikte (ileri taşınan son gözlem noktası) sağlanamamış olsa da ikincil bir analizde (gözlenen vaka) istatistiksel olarak anlamlı etkiler görülmüştür.

BUPROPİYON XL (300-450 mg) ile ABD'de yürütülen 4 çalışmanın 2'sinde birincil sonlanım noktasında anlamlı fayda gösterilmiştir. İki pozitif çalışmadan biri MDB'li hastalarda plasebo kontrollü bir çalışma ve diğeri MDB'li hastalarda aktif kontrollü bir çalışmadır.

Bir relaps önleme çalışmasında, açık etiketli BUPROPİYON SR (300 mg/gün) ile 8 haftalık akut tedaviye yanıt veren hastalar 44 ilave hafta boyunca ya BUPROPİYON SR ya da plaseboya randomize edilmiştir. BUPROPİYON SR birincil sonuç ölçümünde plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük göstermiştir ($P<0,05$). Etkinin 44 haftalık çift kör takip periyodu sırasında korunma insidansı BUPROPİYON SR ve plasebo için sırasıyla %64 ve %48'dir.

Klinik güvenlilik:
Uluslararası Gebelik Kaydında ilk trimesterde bupropiyona prenatal maruziyetli gebeliklerde prospektif olarak gözlenen kardiyak doğum kusurları oranı 9/675'tir (%1,3).

Retrospektif bir çalışmada, bupropiyona binin üzerinde ilk trimester maruziyetinde konjenital veya kardiyovasküler malformasyonlar için diğer antidepresanların kullanılmasına kıyasla daha yüksek bir oran tespit edilmemiştir.

Ulusal Doğum Kusurları Önleme Çalışmasından verilerin kullanıldığı retrospektif bir çalışmada, kendi kendine bildirilen erken gebelikte maternal bupropiyon kullanımı ve bebekte sol kalp çıkış yolu defekti görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Maternal bupropiyon kullanımı ile kardiyal defekt veya herhangi bir kalp defekti arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Slone Epidemiyoloji Merkezi Doğum Kusurları Çalışmasından verilerde ilave bir analizde maternal bupropiyon kullanımı ile sol çıkış yolu kalp defektlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, ilk trimester sırasında tek başına bupropiyon kullanımını takiben ventriküler septal defektler için istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir çalışmada, plaseboya kıyasla değiştirilmiş salımlı bupropiyon tabletlerin (450 mg/gün) sabit duruma kadar 14 günlük doz uygulamasından sonra QTcF aralığında üzerinde klinik anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

**5.2. Farmakokinetik özellikler**

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

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

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

Dağılım:

Bupropiyon, yaklaşık 2000 L'lik görünür dağılım hacmi ile geniş ölçüde dağılır.

Bupropiyon, hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyon plazma proteinlerine orta düzeyli bağlanma gösterir (sırasıyla %84, %77 ve %42).

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

Biyotransformasyon:

Bupropiyon insanlarda geniş kapsamlı olarak metabolize olur. Plazmada farmakolojik olarak aktif 3 metaboliti belirlenmiştir: hidroksibupropiyon ve amino alkol izomerleri, treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon. Bu metabolitler, plazma konsantrasyonları bupropiyonunki kadar yüksek ya da ondan daha yüksek olduğu zaman klinik önem taşıyabilir.

Aktif metabolitler daha sonra inaktif metabolitlere dönüşerek idrarla atılır. Bu inaktif metabolitlerin bazıları tam olarak karakterize edilmemiş olup, konjugatları da içerebilir.

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

Treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyonun sitokrom P450 karşısındaki inhibisyon potansiyeline ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Bupropiyon ve hidroksibupropiyonun her ikisi de $K_i$ değerleri sırasıyla 21 ve 13,3 mikromolar olmak üzere CYP2D6 izoenziminin inhibitörüdürler.

Bupropiyonun, hayvanlarda subkronik uygulamayı takiben, kendi metabolizmasını indüklediği gösterilmiştir. İnsanlarda, önerilen dozlarda 10 ila 45 gün süre ile bupropiyon kullanan hasta ya da gönüllülerde bupropiyonun veya hidroksibupropiyonun enzim indüksiyonu yaptığına dair bir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

İnsanlarda, 200 mg $^{14}$C-bupropiyon verilmesinden sonra radyoaktif dozun % 87'si idrarda, % 10'u feçeste belirmiştir. Bupropiyon dozunun yalnızca % 0,5'inin değişikliğe uğramaksızın vücuttan atılması, bu bileşiğin vücutta geniş kapsamlı olarak metabolize edilmesiyle bağdaşan bir bulgudur. $^{14}$C-bupropiyon dozunun %10'undan daha azı idrarda aktif metabolit olarak saptanmıştır.

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

Hidroksibupropiyonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Bupropiyon ile karşılaştırıldığında treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon için eliminasyon yarılanma ömürleri daha uzundur (sırasıyla 37 ve 33 saat) ve kararlı durum EAA değerleri sırasıyla 8 ve 1,6 kat daha yüksektir. Bupropiyon ve metabolitleri için kararlı duruma 8 gün içinde ulaşılmaktadır.

BUPRAPAN yavaş salımlı tablet kaplamaları gastrointestinal sistem geçişleri esnasında bozulmadan kalabilir ve dışkı ile atılabilirler.

**Hastalardaki karakteristik özellikler:**

**Böbrek yetmezliği:**
Bupropiyonun ve majör metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği ile azalabilir. Son evre böbrek yetmezliği veya orta ila şiddetli böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda sınırlı veriler bupropiyon ve/veya metabolitlerine maruziyetin arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:**
Bupropiyon ve aktif metabolitlerinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, hafif ila orta şiddette siroz görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken bireysel hastalar arasında daha fazla değişenlik gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli hepatik sirozu olan hastalar için bupropiyon $C_{maks}$ ve EAA değerleri sağlıklı gönüllülerdeki değerlerle kıyaslandığında önemli düzeyde artmış olup (ortalama fark sırasıyla yaklaşık %70 ve 3 kat), daha değişkendir ve ortalama yarılanma ömrü de daha uzun olmuştur (yaklaşık %40 kadar). Hidroksibupropiyon için, sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, ortalama $C_{maks}$ daha düşükken (yaklaşık %70 kadar) ortalama EAA daha yüksek olma eğilimindedir (yaklaşık %30 kadar) ve medyan $T_{maks}$ daha geç (yaklaşık 20 saat kadar) ve ortalama yarılanma ömürleri daha uzundur (yaklaşık 4 kat kadar). Treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon için, sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, ortalama $C_{maks}$ daha düşük olma eğilimindedir (yaklaşık %30 kadar) ve ortalama EAA daha yüksek olma eğilimindedir (yaklaşık %50 kadar); medyan $T_{maks}$ daha geçtir (yaklaşık 20 saat kadar) ve ortalama yarılanma ömrü daha uzundur (yaklaşık 2 kat kadar) (bkz. Bölüm 4.3).

**Yaşlılar:**
Yaşlılarda yürütülen farmakokinetik çalışmalar değişken bulgular göstermiştir. Bir tekli doz çalışması, yaşlılarda bupropiyon ve metabolitlerinin farmakokinetiğinin daha genç yetişkinlerdekinden farklı olmadığını göstermiştir. Bir diğer tekli ve çoklu doz farmakokinetik çalışması bupropiyon ve metabolitlerinin birikiminin yaşlılarda daha büyük bir boyutta meydana gelebileceğini düşündürmüştür. Klinik deneyimde yaşlı ve genç hastalar arasında tolerabilitede farklar tanımlanmamıştır, ancak yaşlı hastalarda daha fazla duyarlılık göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.4).

**Bupropiyonun alkol ile in vitro salımı:**
In vitro testleri, yüksek alkol konsantrasyonlarında (%40'a kadar) bupropiyonun modifiye edilmiş salım formülasyonundan daha hızlı salındığını göstermiştir (2 saatte %20'ye kadar çözünmüştür) (bkz. Bölüm 4.5).

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Maksimum önerilen insan dozunda elde edilene benzer maruziyetlerde sıçanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmaları (maruziyete ilişkin sistemik verilere dayalı olarak) fertilite, gebelik ve fetal gelişim üzerinde advers etkiler ortaya koymamıştır. mg/m2 bazında maksimum önerilen insan dozunun yedi katına kadar olan dozlar verilen tavşanlarda yürütülen üreme toksisite çalışmalarında (maruziyete ilişkin sistemik veri bulunmamaktadır), iskelet değişikliklerinde (fazladan torasik kaburgalar oluşması gibi yaygın anatomik değişikliklerin veya parmak kemiklerinin oluşumunun gecikmesi insidansında artış) hafif bir artış gözlenmiştir.

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda karaciğerde değişiklikler görülmüştür. Bu değişiklikler bir karaciğer enzim indükleyicisinin etkilerini yansıtmaktadır. İnsanlarda ise, önerilen dozlarda kullanılan bupropiyon kendi metabolizmasının indüksiyonuna neden olmamaktadır. Bu sonuçlar, laboratuvar hayvanlarındaki karaciğer değişikliklerinin, bupropiyonun insanlardaki güvenlilik ve risk değerlendirmesinde yalnızca sınırlı önem taşıdığı izlenimini vermektedir.

Genotoksisite verileri bupropiyonun, bakteriler üzerinde zayıf bir mutajen etkiye sahipken memelilerde ise böyle bir özellik taşımadığını gösterdiğinden, insanlarda genotoksik etki potansiyelinden kaygı duymaya gerek yoktur. Farelerde ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, bu türlerde karsinojen etkinin söz konusu olmadığını doğrulamaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinil alkol
Gliserol dibehenat
Etil selüloz
Povidon
Makrogol
Metakrilik asit etil akrilat kopolimer dispersiyon (Eudragit L30 D-55)
Silikon dioksit
Trietil sitrat
Metilen klorür
İzopropil alkol
Amonyum klorür Avisel
(PH102)
Magnezyum stearate
Opadry 85F18422 White
Su

### 6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

### 6.3. Raf ömrü

18 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PVDC - Aluminyum Blister.

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

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**
Liba Laboratuarları A.Ş.
Beykoz/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2022/399

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi: 21.07.2022

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**