Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/zyban-150-mg-60-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N06AX12

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ZYBAN™ 150 mg yavaş salımlı film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablette;
Bupropiyon hidroklorür 150 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için (bkz. 6.1)

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZYBAN, nikotin bağımlılığı tedavisinde sigarayı bırakmaya yardımcı olarak kullanılır.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde kullanımı
Tedaviye hasta halen sigara içerken başlanması önerilir ve 'hedef sigarayı bırakma tarihi' ZYBAN ile tedavinin ilk iki haftası içine, tercihen de ikinci haftasına konur. Başlangıç dozu ilk üç gün için günde bir kez alınan 150mg'dır, daha sonra doz günde iki kez 150mg'a artırılır. Birbirini izleyen dozların arasında en az 8 saatlik ara olmalıdır. Maksimum tek doz 150mg'ı aşmamalıdır ve toplam günlük doz 300mg'ı aşmamalıdır. Hastalar en az 7 hafta tedavi edilmelidir. Uykusuzluk çok sık rastlanılan ve çoğu kez geçici olan bir ters etkidir. Uykusuzluk, ZYBAN'ı gece yatarken almaktan kaçınılarak (dozlar arasında en az 8 saat ara olması sağlanarak) veya klinik olarak endike ise doz düşürülerek azaltılabilir. Eğer hasta tedavinin yedinci haftasında sigara içmemeye karşı anlamlı bir gelişme göstermediyse hasta olasılıkla bu girişimde sigarayı bırakamayacaktır; bu durumda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Nükslerin önlenmesinde günde 300mg bupropiyon hidroklorürün sistematik değerlendirmesi, 1 yıla kadar süren tedavinin iyi tolere edildiğini ve nüksün önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Sigarayı bırakma girişiminde bulunan birçok hasta birden fazla nüks yaşayabileceğinden, ZYBAN ile tedavinin daha uzun dönemler devam edilip edilmeyeceği bireysel olarak belirlenmelidir. Nikotin bağımlılığı için eğer ZYBAN, nikotin transdermal sistem (NTS) ile kombine kullanılacaksa önerilen dozajın değiştirilmesi gerekmez (*Bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:
Oral olarak alınır. Gece yatmadan önce alınması önerilmez.
ZYBAN'ın tamamı yutulmalıdır. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir ki bu durum nöbetlerde dahil olmak üzere yan etki görülme sıklığını arttırabilir.
Çalışmalar, yemeklerle birlikte alındığında maruz kalmada artış olabileceğini göstermiştir. *(Bkz.* Farmakokinetik özellikler)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:
ZYBAN, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hafif ve orta derecede hepatik sirozu olan hastalarda farmakokinetiğinde artan değişkenlikler olduğundan doz sıklığının azaltılması düşünülmelidir (*Bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). ZYBAN şiddetli hepatik sirozu olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda doz günaşırı 150mg'ı aşmamalıdır (*Bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük dozlarda ve/veya az kullanım sıklığıyla tedaviye başlanmalıdır. Böyle hastalarda bupropiyon ve onun metabolitleri alışılmıştan daha fazla miktarda birikebilir. (*Bkz;* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon:
ZYBAN'ın 18 yaş altındaki hastalarda güvenilirliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastaların azalmış böbrek fonksiyonlarına sahip olma olasılığı daha fazladır, bu nedenle doz sıklığının azaltılması gerekebilir.
Bupropiyonun bazı yaşlı hastalardaki aşırı duyarlılığı inkar edilemez. Bu nedenle, kullanım sıklığı düşürülebilir ve/veya doz azaltılabilir(*Bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

ZYBAN'ın aşağıdaki durumlarda kullanılması kontrendikedir:

- Bupropiyon veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Şu anda veya geçmişte epilepsi nöbetleri olan hastalarda.
- Santral sinir sistemi (SSS) tümörü olduğu bilinen hastalarda.
- ZYBAN ile tedavi esnasında herhangi bir zamanda, ani olarak alkol veya bırakıldığında nöbet oluşumu riski ile ilişkilendirilen herhangi bir ilacın (özellikle benzodiazepinler ve benzodiazepin benzeri ilaçlar) kullanımını bırakmış hastalarda.
- Halen veya öncesinde bulimia veya anoreksia nervoza teşhisi bulunan hastalarda. Bu hasta popülasyonunda bupropiyon uygulandığında yüksek nöbet insidansı görülmüştür.
- Şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda kullanım.
- ZYBAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin birlikte kullanımı. MAOI'lerinin bırakılması ile ZYBAN tedavisine başlanması arasından en az 14 gün geçmelidir. Reversibl MAOI'ler için 24 saatlik periyot yeterlidir.
- Hastalığın depresif fazında bir manik epizodu tetikleyebileceğinden, bipolar bozukluk öyküsü olan hastalarda.
- Bupropiyon dozu ile nöbet (epilepsi) insidansı arasında ilişki vardır. ZYBAN, bupropiyon içerdiğinden halen bupropiyon içeren başka tedaviler alan hastalara ZYBAN uygulanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI:

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

ZYBAN kullanan tüm hastalar, davranış değişikliği, saldırganlık, ajitasyon, depresif duygu durumu, intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar eylemi dahil nöropsikiyatrik semptomlar için gözlemlenmelidir. Önceden varolan psikiyatrik hastalıkların kuvvetlenmesi ve intihar eylemi gibi durumların yanısıra yukarıdaki semptomlar da ZYBAN kullanarak sigarayı bırakmayı deneyen hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Bu semptomlar bildirildiğinde, vakaların çoğu ZYBAN kullanıyordu, fakat bazıları ZYBAN tedavisinin sona erdirilmesini takiben görüldü. Bu olaylar, önceden bilinen psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan hastalarda görülmüştür; bazılarında psikiyatrik hastalığın kötüleştiği görülmüştür. Sizofreni, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk gibi ciddi psikiyatrik hastalıkları olan hastalar ZYBAN'ın pazarlama öncesi çalısmalarında yer almamışlardır.

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

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

(Bkz. **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri** ve **4.8. İstenmeyen etkiler)**

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

Bupropiyon doza bağlı nöbet riski ile ilişkili olduğundan önerilen ZYBAN dozu aşılmamalıdır. Önerilen maksimum günlük dozda (günde iki kez 150mg ZYBAN), nöbet insidansı yaklaşık %0.1'dir (1/1000). ZYBAN kullanımı ile oluşan nöbet riski predispozan risk faktörleri mevcudiyeti ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, nöbet eşiğini düşüren

predispozan bir veya daha fazla durumu olan hastalara ZYBAN çok dikkatli uygulanmalıdır. Bunlar:

- kafa travması hikayesi
- nöbet eşiğini düşürdüğü bilenen diğer tedavilerin birlikte uygulanması

İlaveten, nöbet riskinin yükselmesi ile ilişkili klinik durumlarda dikkatli olunmalıdır. Bu durumlar; aşırı alkol veya sedatiflerin kullanımı (*Bkz.* Kontrendikasyonlar), hipoglisemikler ve insülin ile tedavi edilen diyabet, stimülanların veya anorektik ürünlerin kullanımını içerir. ZYBAN tedavi sırasında nöbet geçirenlerde kesilmeli ve önerilmemelidir.

ZYBAN tedavi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonları geçiren hastalarda derhal kesilmelidir (*Bkz.* İstenmeyen etkiler). Klinisyenler bu semptomların bupropiyon kesildikten sonra devam edebileceği konusunu unutmamalı ve buna göre klinik tedavi uygulanmalıdır.

Bupropiyon geniş oranda karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşür. Hafif ve orta şiddetli hepatik sirozu olan hastalarla sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında bupropiyonun farmakokinetiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir; fakat bupropiyon plazma düzeyleri bireysel olarak hastalar arasında yüksek değişkenlikler göstermiştir. Bu nedenle ZYBAN karaciğer yetmezliği olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır ve hafif ve orta şiddetli hepatik sirozu olan hastalarda doz sıklığının azaltılması düşünülmelidir (*Bkz.* Kullanım Şekli ve Dozu, Farmakokinetik özellikleri).

Hepatik yetmezliği olan bütün hastalar olası advers etkilere (ör: insomnia, ağız kuruluğu, nöbetler) karşı yakından gözlenmelidir, bunlar yüksek ilaç veya metabolit düzeylerini gösterir. Bupropiyon karaciğerde geniş olarak aktif metabolitlerine dönüşür ve bu metabolitler daha sonra inaktif ürünlere dönüşerek böbreklerden atılır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisi düşük dozda başlatılmalıdır. Hastalar olası advers etkilere (ör: insomnia, ağız kuruluğu, nöbetler) karşı yakından gözlenmelidir, bunlar yüksek ilaç veya metabolit düzeylerini gösterir.

Bupropiyon ile klinik deneyimde yaşlılar ve diğer erişkin hastalar arasında tolerabilite açısından herhangi farklılık belirlenmemiştir. Ancak, yaşlı hastaların azalmış böbrek fonksiyonlarına sahip olma olasılığı daha fazladır, bu nedenle doz sıklığının azaltılması gerekebilir (*Bkz.* Farmakokinetik özellikler).

Bupropiyonun farmakolojisi diğer bazı antidepresanlarınkine benzerdir. Nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir (*Bkz.* İstenmeyen etkiler). Özellikle psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda, psikotik ve manik semptomlar gözlenmiştir.

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

Klinik uygulamada, tek başına veya nikotin replasman tedavisi ile kombinasyon halinde bupropiyon alan hastalarda, bazı vakalarda şiddetli olabilen (bkz. bölüm 4.8) ve akut tedavi gerektiren hipertansiyon bildirilmiştir. Bu durum hipertansiyon öyküsü olan ve olmayan hastalarda gözlenmiştir. Özellikle hipertansiyon öyküsü olan hastalarda olmak üzere, tedavinin başlangıcında kan basıncı ölçümleri alınmalı ve hasta daha sonra izlenmelidir. Kan basıncında klinik olarak anlamlı bir artış olması durumunda ZYBAN tedavisi durdurulmalıdır. Mevcut sınırlı klinik çalışma verileri, ZYBAN ile Nikotin Transdermal Sisteminin (NTS) birlikte kullanılması ile daha yüksek sigarayı bırakma oranları elde edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi grubunda daha fazla tedaviye bağlı hipertansiyon vakası bildirilmiştir. NTS ile kombinasyon tedavisi kullanılıyorsa dikkatli olunmalı ve kan basıncı haftalık olarak izlenmelidir. Kombinasyon tedavisinin başlatılmasından önce, hekimler kullanılacak olan NTS'nin prospektüs bilgilerini okumalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZYBAN ile tedavi olsun veya olmasın sigarayı bırakmanın kendisine bağlı ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler beraberinde alınan bazı ilaçların farmakokinetiğini değiştirebilir. Bupropiyon majör aktif metabolit olan hidroksibupropiyona başlıca sitokrom P450 2B6 (CYP2B6) ile metabolize olmaktadır (Bkz. Farmakokinetik özellikleri). Bu nedenle ZYBAN, CYP2B6 izoenzimini etkilediği bilinen diğer ilaçlarla (ör: orfenadrin, siklofosfamid, ifosfamid) birlikte uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır.
Bupropiyon CYP2D6 izoenzimi ile metabolize olmamasına rağmen, *in vitro* insan P450 çalışmaları bupropiyon ve hidroksibupropiyonun CYP2D6 yolunun inhibitörleri olduğunu göstermiştir. İnsan farmakokinetik çalışmasında bupropiyonun uygulanması desipraminin plazma düzeylerini artırmıştır. Bu etki bupropiyonun son dozundan sonra en az 7 gün daha devam eder. ZYBAN'ın CYP2D6 izoenzimi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla birlikte uygulanması ile ilişkili çok fazla bilgi yoktur. Bu nedenle başlıca bu izoenzim ile metabolize olan ilaçlarla (belirli beta blokörler, antiaritmikler, SSRI, TSA, antipsikotikler gibi) kombine tedavide beraberinde kullanılan ilaç en düşük doz sınırından başlanmalıdır. Eğer ZYBAN hali hazırda CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar alan hastaların tedavi rejimine eklenecekse orijinal ilacın, özellikle de terapötik indeksi dar olan beraberindeki ilacın dozunun azaltılma gereksinimi düşünülmelidir (Bkz. Farmakokinetik özellikler).
Etkinliğini, CYP2D6 aracılı metabolik aktivasyon sonunda gösteren ilaçlar (örn. tamoksifen), bupropiyon gibi CYP2D6 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulandığında etkinliklerinde azalma gözlenebilir.
CYP2D6 ile metabolize olan esasında citalopram olmamakla birlikte, bir çalışmada, bupropiyon, citalopramın sırasıyla Cmax ve EAA değerlerini %30 ve%40 arttırmıştır.
Bupropiyon geniş oranda metabolize olduğundan metabolizmayı indükleyen (ör: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, ritonavir, efavirenz) veya metabolizmayı inhibe eden ilaçların birlikte uygulanması klinik aktivitesini etkileyebilir.
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 (Kaletra) doza bağlı biçimde, bupropiyon ve major metabolitlerine maruziyeti yaklaşık %20 ile %80 oranında azalmıştır. Benzer şekilde, iki hafta süreyle günde 600 mg dozunda uygulanan efavirenz, bupropiyon maruziyetini yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Bu etkilerin bupropiyonun metabolizmasının indüklenmesinden ötürü olduğu düşünülmektedir. Bupropiyon ile birlikte bu ilaçlardan herhangi birini alan hastalarda, önerilen maksimum doz aşılmadan, bupropiyon dozunun arttırılması gerekebilir.
Klinik veriler bupropiyon ile alkol arasında farmakokinetik etkileşim belirlememişse de, nadiren advers nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiş veya ZYBAN tedavisi sırasında alkol alanlarda alkol toleransında azalma bildirilmiştir.
ZYBAN tedavisi sırasında alkol tüketimi azaltılmalı veya alkol kullanılmaktan kaçınılmalıdır.
Sigara kullanımı, CYP1A2 aktivitesinde bir artışla ilişkilendirilmiştir. Sigara kullanımının kesilmesinden sonra, bu enzimler aracılığı ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin klerensinde azalma ve buna bağlı olarak plazma düzeylerinde artış meydana gelebilir. Bu durum özellikle de dar terapötik aralığa sahip, CYP1A2 ile metabolize edilen ilaçlar için önem taşıyabilir (örn. teofilin, takrin ve klozapin). Sigarayı bırakmanın, kısmen CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçlarla (örn., imipramin, olanzapin, klomipramine ve fluvoksamin) ilgili klinik sonuçları bilinmemektedir. Buna ek olarak, eldeki sınırlı veriler, sigaranın flekainid veya pentazosin metabolizmasını indükleyebileceğini göstermektedir.
Levodopa veya amantadin alan hastalara bupropiyon tedavisi dikkatle uygulanmalıdır. Sınırlı klinik veri, bupropiyon ile levodopa ya da amantadin tedavisini birlikte alan hastalarda daha

yüksek advers olay insidansı (örn; bulantı, kusma ve nöropsikiyatrik olaylar – bakınız bölüm 4.8) bildirmektedir.
12 denekte, bupropiyonun çoklu oral dozlarının, lamotrigine'in tek doz farmakokinetikleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri yoktur ve sadece lamotrigine glukoronide'in EAA'sında cüzi bir artış vardır.
Monoamin oksidaz A ve B inhibitörleri, katekolaminerjik yolakları bupropiyondan farklı bir mekanizma aracılığı ile indüklediğinden, ZYBAN ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI'ler) eşzamanlı kullanımı, birlikte uygulamaya bağlı olarak yan etki reaksiyonlarının gözlenme olasılığında artış meydana gelebileceğinden kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bir irreversibl MAOI tedavisinin durdurulmasından sonra ZYBAN tedavisine başlamadan önce en az 14 gün geçmelidir. Reversibl MAOI'ler için 24 saatlik periyot yeterlidir.
Çalışmalar, yemeklerle birlikte alındığında bupropiyona maruz kalmada artış olabileceğini göstermiştir. *(Bkz.* Farmakokinetik özellikler*)*

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ZYBAN için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).
Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi
ZYBAN'ın insan gebeliğinde kullanımı için güvenilirliği saptanmamıştır.

Retrospektif bir çalışmada, kullanılan diğer antidepresanlara kıyasla gebeliğin ilk 3 ayında bupropiyon alan bini aşkın kişide, konjenital malformasyonlar veya kardiyovasküler malformasyonların oranında artış görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların değerlendirilmesi embriyo veya fetüs gelişimi, gebeliğin seyri veya peri-natal ve post-natal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir. Bununla birlikte hayvanlardaki maruziyet düzeyleri, insanda önerilen maksimum dozda elde edilen sistemik maruziyet düzeyleri ile aynıydır. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlar, ilaç kullanmadan sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. ZYBAN, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Bupropiyon ve metabolitleri anne sütü ile atılır. Bu nedenle annelerin ZYBAN alırken emzirmemesi önerilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Sıçanlarda yapılmış bir çalışmada, bozulmuş fertiliteye dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Diğer SSS'ne etkili ilaçlarda olduğu gibi, bupropiyon karar veya motor ve kavrama becerisi gerektiren işleri yerine getirme kabiliyetini etkileyebilir. Bu nedenle hastalar ZYBAN tabletlerin performanslarını etkilemediğinden emin oluncaya kadar taşıt ve makine kullanmadan önce dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Aşağıda vücut sistemlerine göre sınıflandırılmış liste klinik deneyimden belirlenen yan etkiler hakkında bilgi sağlamaktadır. Şu önemlidir ki, sigarayı bırakmaya bağlı olarak sıkça görülen nikotin yoksunluk semptomlarının bir kısmı da ZYBAN'a bağlı advers olaylar olarak değerlendirilir.

Kullanılan sıklık kategorileri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın:	Ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları
Çok seyrek:	Daha ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem, dispne/ bronkospazm ve anafilaktik şoku içerir. Gecikmiş aşırı duyarlılığın belirtisi olarak döküntü ve diğer semptomlarla ilişkili olarak artralji, miyalji ve ateş bildirilmiştir. Bu semptomlar serum hastalığıyla benzerlik gösterebilir.

Ayrıca deri ve deri altı doku hastalıklarına bakınız.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:	Anoreksi
Yaygın olmayan:	Kilo kaybı
Çok seyrek:	Kan glukoz seviyesinde düzensizlik

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın:	İnsomnia
Yaygın:	Ajitasyon, anksiyete, depresyon
Yaygın olmayan:	Konfüzyon
Çok seyrek:	Saldırganlık, düşmanca davranışlar, iritabilite, acelecilik, halüsinasyonlar, anormal rüyalar, depersonalizasyon, delüzyon, paranoid düşünceler

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi.
Yaygın:	Tremor, sersemlik, tat alma bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu
Seyrek:	Nöbetler (*Bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
Çok seyrek:	Distoni, ataksi, Parkinson, koordinasyon eksikliği, hafıza kaybı, parestezi, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın:	Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:	Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:	Taşikardi
Çok seyrek:	Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:	Kan basıncının yükselmesi (bazen ciddi), flushing (ateş basması)
Çok seyrek:	Vazodilatasyon, postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:	Göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Ağız kuruluğu, bulantı ve kusmayı içeren gastrointestinal rahatsızlıklar
Yaygın:	Abdominal ağrı, konstipasyon

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek:	Karaciğer enzim değişiklikleri, sarılık, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Döküntü, kaşıntı, terleme
Çok seyrek:	Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu

Ayrıca bağışıklık sistemi hastalıklarına bakınız.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:	Seğirme

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok seyrek:	Sık idrara çıkma ve/veya idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Ateş, asteni
Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Maksimum terapötik dozun 10 katı aşılmış dozlarının akut alınması bildirilmiştir. Bu olgularda yan etki olarak bildirilen olaylara ilaveten aşırı dozaj sersemlik ve bilinç kaybı dahil semptomlarla sonuçlanmıştır.

Tedavi: Aşırı dozaj durumunda hastanın hastaneye yatırılması önerilir. EEG ve hayat bulgular gözlenmelidir.
Uygun havayolu, oksijenlenme ve ventilasyon sağlanmalıdır. Aktif kömür kullanılması önerilir. Bupropiyon için spesifik antidot bilinmemektedir. Klinik olarak endike olduğu şekilde diğer müdahaleler yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC Kodu: N06 AX12

Bupropiyon, indolaminlerin (serotonin) geri alımı üzerine minimal etkisi ile, katekolaminlerin (noradrenalin ve dopamin) nöronal geri alımının selektif inhibitörüdür ve monoamin oksidazı inhibe etmez. Bupropiyonun hastanın sigara içmekten kaçınma kabiliyetini hangi mekanizma ile artırdığı bilinmemektedir. Ancak etkiye noradrenerjik ve/veya dopaminerjik mekanizmanın aracılık ettiği tahmin edilmektedir. Klinik çalışmalarda bupropiyon ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında yoksunluk semptomlarını azaltmıştır ve yine plasebo ile karşılaştırıldığında sigaraya açlığı veya sigara içmeye karşı oluşan dürtüyü azalttığına dair kanıt göstermiştir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Sağlıklı gönüllülere 150 mg bupropiyon hidroklorürün, yavaş salımlı film tablet formunda uygulanmasının ardından, yaklaşık 2.5 ila 3 saat sonra yaklaşık 100 nanogram/ml düzeyindeki maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) erişilmiştir. Bupropiyon ve aktif metabolitlerine (hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyon) ait EAA ve C_{maks} değerleri tekli dozlamı takiben 50-200 mg'lık doz aralığında ve kronik dozlamı takiben 300-450 mg/günlük doz aralığında dozla oransal bir artış göstermektedir. Hidroksibupropiyonun C_{maks} ve EAA değerleri, bupropiyon C_{maks} ve EAA değerlerinden sırasıyla yaklaşık 3 ve 14 kat daha yüksektir. Treohidrobupropiyonun C_{maks} değeri bupropiyonun C_{maks} değeri ile benzerken, EAA değeri, bupropiyon EAA düzeylerinden yaklaşık 5 kat daha yüksektir. Hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyonun doruk plazma düzeylerine, tek doz bupropiyon uygulamasından yaklaşık 6 saat sonra erişilmektedir. Plazma eritrohidrobupropiyon düzeyleri (treohidrobupropiyonun aktif olan bir izomeri) tek doz bupropiyondan sonra ölçülebilir düzeylere erişmez.
Günde iki kez 150 mg bupropiyonun kronik uygulamasından sonra, bupropiyonun C_{maks} değeri, tek dozdan sonra bildirilen değerlerle benzerdir. Hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyon için C_{maks} değerleri, tek dozdan sonraki değerlere kıyasla kararlı durumda daha yüksektir (sırasıyla yaklaşık 4 ve 7 kat). Eritrohidrobupropiyon plazma düzeyleri, bupropiyon kararlı durum plazma düzeylerine benzerdir. Bupropiyon ve

metabolitleri için kararlı duruma 5-8 günde erişilmektedir. Bupropiyonun mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir; buna karşılık idrarda atılım verileri, bupropiyon dozunun en az %87'sinin emildiğini göstermektedir.

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

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

Metabolizma: Bupropiyon insanda geniş oranda metabolize olur. Plazmada farmakolojik olarak aktif 3 metaboliti belirlenmiştir; hidroksibupropiyon ve amino alkol izomeri olan treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyon. Bu, metabolitlerin plazma konsantrasyonu bupropiyonunki kadar yüksek veya ondan daha yüksek olduğundan klinik önem taşıyabilir. Hidroksibupropiyon ve treohidrobupropiyonun doruk plazma konsantrasyonlarına tek doz ZYBAN uygulamasını takiben yaklaşık 6 saat içinde ulaşılır. Eritrohidrobupropiyon tek doz ZYBAN uygulamasını takiben plazmada ölçülememiştir. Aktif metabolitler daha sonra inaktif metabolitlere dönüşerek idrarla atılır. *İn vitro* çalışmalar bupropiyonun temel aktif metaboliti hidroksibupropiyona başlıca CYP2B6 tarafından metabolize olduğunu göstermiştir. Treohidrobupropiyonun oluşumuna ise sitokrom P450 enzimleri karışmaz (Bkz. İlaç Etkileşmeleri). Bupropiyon ve hidroksibupropiyonun her ikisi de K_i değerleri sırasıyla 21 ve 13.3 μM olmak üzere göreceli olarak CYP2D6 izoenziminin zayıf inhibitörüdür. CYP2D6 izoenziminin hızlı metabolize edicileri olduğu bilinen gönüllü insanlarda bupropiyon ve desipraminin beraber uygulanması desipraminin C_{maks} ve EEA (eğri altındaki alan) değerlerinin sırasıyla 2 ve 5 kat artışıyla sonuçlanmıştır. Bu etki bupropiyonun son dozundan sonra en az 7 gün devam etmiştir. Bupropiyon CYP2D6 yoluyla metabolize olmadığından desipraminin bupropiyon farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez. ZYBAN, CYP2D6 yolu substratları ile uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır (Bkz. İlaç Etkileşmeleri).
Tek doz 150mg bupropiyonun oral uygulanmasını takiben bupropiyonun ve majör metabolitlerinin C_{maks}, yarı-ömür, T_{maks}, EEA veya klerensinde sigara içenler ile içmeyenler arasında farklılık yoktur. Önerilen dozlarda 10 ile 45 gün süreli bupropiyon alan hasta ya da gönüllülerde bupropiyonun veya hidroksibupropiyonun enzim indüksiyonu yaptığına dair bir kanıt yoktur.

Eliminasyon: İnsanlara 200mg ^{14}C-bupropiyonun oral uygulanmasını takiben radyoaktif dozun %87 ve %10'u sırasıyla idrar ve feçeste saptanmıştır. Değişmeden atılan bupropiyon oral dozunun fraksiyonu sadece %0.5'tir ve bu bulgu bupropiyonun geniş oranda metabolizması ile tutarlıdır. ^{14}C-bupropiyon dozunun %10'undan daha azı idrarda aktif metabolit olarak hesaplanmıştır. Bupropiyonun oral uygulamasını takiben ortalama görünür klerensi yaklaşık 200L/saat'tir ve bupropiyonun ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Hidroksibupropiyonun eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saat'tir ve kararlı durumda EEA bupropiyonun yaklaşık 17 katıdır. Treohidrobupropiyon ve eritrohidrobupropiyonun eliminasyon yarı ömürleri bupropiyondan daha uzundur (sırasıyla 37 ve 33 saat) ve kararlı durumda EEA değerleri 8 ve 1.6 kat daha yüksektir. Bupropiyon ve metabolitleri için kararlı duruma 8 gün içinde ulaşılır.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Renal yetmezliği olan hastalar: Böbrek hastalığının bupropiyon farmakokinetiği üzerine etkisi çalışılmamıştır. Bupropiyonun majör metabolitlerinin eliminasyonu azalan böbrek fonksiyonundan etkilenebilir (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Hepatik yetmezliği olan hastalar: Bupropiyon ve aktif metabolitlerinin farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif ve orta şiddetli hepatik sirozu olan hastalarda bireysel hastalar arasında daha fazla değişkenlik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Şiddetli hepatik sirozu olan hastalar için bupropiyonun C_{maks} ve EEA değerleri artar (ortalama değişiklik yaklaşık olarak sırasıyla %70 ve 3 kattır) ve sağlıklı gönüllülerdeki değerlerle karşılaştırıldığında daha değişkendir; sağlıklı gönüllülerden ortalama yarı ömür daha uzundur (yaklaşık %40). Metabolitlerinin ise ortalama C_{maks} değerleri %30-70 oranında daha düşük, ortalama EEA daha yüksek (yaklaşık %30-50), medyan T_{maks} daha uzun (yaklaşık 20 saat) ve ortalama yarı ömürler daha uzundur (yaklaşık 2-4 kat) (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Yaşlılar: Yaşlılardaki farmakokinetik çalışmalar değişken sonuçlar göstermiştir. Tek doz çalışma, yaşlılarda bupropiyon ve metabolitlerinin farmakokinetiğinin genç erişkinlerden farklı olmadığını göstermiştir. Bir başka tek ve çok doz farmakokinetik çalışma bupropiyon ve metabolitlerinin birikmesinin yaşlılarda daha geniş oranda görülebileceğini bildirmiştir. Klinik deneyim yaşlılar ve genç hastalar arasında tolerabilitede bir farklılık göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerde ve sıçanlardaki onkojenite çalışmaları, bu türlerde karsinojenin bulunmayışını teyit etmiştir. Hayvan çalışmalarında, karaciğer değişiklikleri görülmüştür, fakat bunlar bir karaciğer enzim indükleyicinin aksiyonunu yansıtmıştır. Erkek deney hayvanlarında klinik dozlarda, herhangi bir enzim indüksiyonunun kanıtı bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Hipromelloz
Sistein hidroklorür
Magnezyum stearat
Brezilya balmumu
Makrogol
Titanyum dioksit (E171)
Siyah Demir Oksit (E172)
İzopropil alkol
Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Rapor edilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
60 tablet, blisterde

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolu Yonetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Tel. no: 212 – 339 44 00
Faks. no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI
112/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
Ruhsat tarihi: 07.05.2002
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ