

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bupropion Teva 300 mg töflur með breyttan losunarhraða.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 300 mg af búprópíónhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla með breyttan losunarhraða.

Rjómahvít til fölgul kringlótt tafla með „GS2“ áprentað á aðra hliðina og hina hliðina auða. Þvermál töflunnar er um það bil 9,3 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bupropion Teva er ætlað til meðferðar gegn alvarlegum þunglyndislotum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Bupropion Teva fæst aðeins í 300 mg styrkleika. Til að fá 150 mg skammt skal nota annað viðeigandi lyf sem til er á markaðnum.

Notkun hjá fullorðnum

Ráðlagður upphafsskammtur er 150 mg, gefinn einu sinni á dag. Ekki tókst að staðfesta kjörskammt í klínískum rannsóknum. Ef engar framfarir hafa komið fram eftir 4 vikna meðferð með 150 mg skömmtum, má auka skammtinn í 300 mg, einu sinni á dag. Líða skulu a.m.k. 24 klukkustundir á milli skammta.

Svörun við búprópíóni hefur komið fram 14 dögum eftir að meðferð er hafin. Eins og á við um öll þunglyndislyf er ekki víst að áhrif búprópíóns gegn þunglyndi komi að fullu fram fyrr en eftir nokkurra vikna meðferð.

Þunglyndissjúklinga skal meðhöndla í nægilega langan tíma, a.m.k. 6 mánuði, til að tryggja að þeir séu lausir við einkennin.

Svefnleysi er mjög algeng aukaverkun sem er oft skammvinn. Draga má úr svefnleysi með því að forðast inntöku lyfsins áður en farið er að sofa (að því tilskyldu að það séu a.m.k. 24 klst. á milli skammta).

Börn

Bupropion Teva er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprópións hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá öldruðum með skýrum hætti. Í klínískri rannsókn fylgdu aldraðir sömu meðferðaráætlun og fullorðnir (sjá „Notkun hjá fullorðnum“). Ekki er hægt að útiloka aukið næmi hjá sumum öldruðum einstaklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar þegar búprópión er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Vegna aukins breytileika í lyfjahvörfum hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi er ráðlagður skammtur handa þessum sjúklingum 150 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ráðlagður skammtur hjá þessum sjúklingum er 150 mg einu sinni á dag, vegna þess að búprópión og virk umbrotsefni þess geta safnast upp hjá slíkum sjúklingum í meira mæli en venjulega (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Töflunum skal kyngja heilum. Ekki má skipta töflunum, mylja þær eða tyggja vegna þess að það getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum, þar á meðal krömpum (e. seizures). Töflurnar má taka hvort sem er með eða án fæðu.

Meðferð hætt

Þótt viðbrögð við lok meðferðar (mæld sem tilvik er greint var frá frekar en samkvæmt kvörðum) hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum með búprópióni, mætti íhuga að lækka skammta smám saman yfir ákveðinn tíma. Búprópión er sértækur hemill á endurupptöku katekólamína í taugafrumum og ekki er hægt að útiloka fráhrarfseinkenni eða viðbrögð þegar meðferð er hætt.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Bupropion Teva hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir búprópióni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar sem taka önnur lyf sem innihalda búprópión mega ekki nota Bupropion Teva, vegna þess að tíðni krampa er skammtaháð og til að forðast ofskömmun.

Sjúklingar með krampa eða einhverja fyrri sögu um krampa mega ekki nota Bupropion Teva.

Sjúklingar með æxli í miðtaugakerfi mega ekki nota Bupropion Teva.

Sjúklingar sem hætta skyndilega áfengisneyslu eða hætta notkun lyfja sem tengjast hættu á krömpum þegar notkun þeirra er hætt (einkum benzódíazepínsambönd og skyld lyf), hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur, mega ekki nota Bupropion Teva.

Sjúklingar með alvarlega skorpulifur mega ekki nota Bupropion Teva.

Sjúklingar sem eru greindir með lotugræðgi eða lystarstol eða hafa áður fengið slíka greiningu mega ekki nota Bupropion Teva.

Ekki má nota Bupropion Teva og MAO-hemla samhliða. Að lágmarki 14 dagar eiga að líða frá því að meðferð með MAO-hemlum með óafturkræfa verkun lýkur og þar til meðferð með Bupropion Teva er hafin. Þegar um er að ræða MAO-hemla með afturkræfa verkun nægja 24 klst.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Krampar

Ekki má nota stærri skammta af búprópióntöflum með breyttan losunarhraða en ráðlagðir eru, vegna þess að búprópión tengist skammtaháðri hættu á krömpum. Heildartíðni krampa við notkun á búprópióntöflum með breyttan losunarhraða í klínískum rannsóknum í skömmtum allt að 450 mg/dag var um það bil 0,1%.

Aukin hætta er á krömpum samfara notkun búprópións þegar áhættuþættir sem leitt geta til lægri krampaþröskuldar eru til staðar. Því skal gæta varúðar þegar Bupropion Teva er gefið sjúklingum með einn eða fleiri þætti sem geta leitt til lægri krampaþröskuldar.

Alla sjúklinga skal meta með tilliti til fyrirliggjandi áhættuþátta, sem eru m.a.:

- samhliða notkun annarra lyfja sem vitað er að lækki krampaþröskuldinn (t.d. geðrofslyf, þunglyndislyf, lyf gegn malaríu, tramadol, teófýllín, sterar með altæka verkun, kínólónar og slævandi andhistamín)
- misnotkun áfengis (sjá einnig kafla 4.3)
- saga um höfuðáverka
- sykursýki meðhöndluð með blóðsykurslækkandi lyfjum eða insúlíni
- notkun örvandi lyfja eða lystarhemjandi lyfja

Hætta skal notkun Bupropion Teva og ekki hefja hana aftur hjá sjúklingum sem fá krampa meðan á meðferð stendur.

Milliverkanir (sjá kafla 4.5)

Vegna milliverkana sem tengjast lyfjahvörfum getur þéttni búprópións eða umbrotsefna þess í plasma breyst og hætta á aukaverkunum (t.d. munnþurrki, svefnleysi, krömpum) þar með aukist. Því ber að gæta varúðar þegar búprópión er gefið samhliða öðrum lyfjum sem geta örvað eða hindrað umbrot þess.

Búprópión hindrar umbrot sem eiga sér stað fyrir tilstilli cýtókróm P4502D6. Ráðlegt er að gæta varúðar þegar lyf sem umbrotin eru af þessu ensími eru gefin samhliða.

Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að lyf sem hamla CYP2D6 geta leitt til minni þéttni endoxifens, sem er hið virka umbrotsefni tamoxifens. Því skal forðast notkun búprópións, sem er hemill á CYP2D6, alltaf þegar hægt er meðan á meðferð með tamoxifen stendur (sjá kafla 4.5).

Taugageðsjúkdómar

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígi (sjálfsvígstengd tilvik). Þessi hætta er til staðar þar til verulegar framfarir hafa orðið. Vegna þess að ekki er víst að bati komi fram á nokkrum fyrstu vikum meðferðar eða meir, skal fylgjast náið með sjúklingum þar til slíkar framfarir verða. Það er almenn klínísk reynsla að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu stigum bata.

Þekkt er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengd tilvik og þeir sem eru með verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð er hafin, eru í meiri hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstilraunum og eiga að vera undir nánu eftirliti meðan á meðferð stendur.

Safngreining á klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum, í samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun þegar þunglyndislyf voru notuð, borið saman við lyfleysu, hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Fylgjast skal náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Gera á sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) grein fyrir mikilvægi þess að vera á varðbergi gagnvart hvers konar klínískri versnun, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsunum og óvenjulegri breytingu á hegðun og að leita læknaaðstoðar strax ef þessi einkenni koma fram.

Rétt er að gera sér grein fyrir því að sum taugageðræn einkenni geta tengst hvort sem er undirliggjandi sjúkdómi eða lyfjameðferðinni (sjá „Einkenni taugageðsjúkdóma þ.m.t. oflætis og geðhvarfa“, hér fyrir neðan; sjá kafla 4.8).

Íhuga skal breytingu á meðferðaráætlun og e.t.v. að hætta meðferð með lyfinu hjá sjúklingum sem finna fyrir sjálfsvígshugmyndum/hegðun, einkum ef þessi einkenni eru veruleg, koma fram skyndilega eða voru ekki hluti af einkennum er sjúklingur hafði fyrir.

Einkenni taugageðsjúkdóma þ.m.t. oflætis og geðhvarfa

Greint hefur verið frá einkennum taugageðsjúkdóma (sjá kafla 4.8). Einkum hafa komið fram einkenni geðsjúkdóma og oflætis, aðallega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóm. Að auki getur alvarlegt þunglyndiskast verið fyrsta einkenni geðhvarfasýki. Það er almennt talið (þótt ekki hafi verið sýnt fram á það í klínískum samanburðarrannsóknum) að sé slíkt tilvik meðhöndlað með þunglyndislyfi eingöngu geti það aukið líkur á að fram komi blönduð/oflætiseinkenni hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá geðhvarfasýki. Takmörkuð klínísk gögn varðandi notkun búprópións ásamt lyfjum gegn skapsveiflum hjá sjúklingum með sögu um geðhvarfasýki benda til lágrar tíðni sveiflu yfir í oflæti. Áður en meðferð með þunglyndislyfjum er hafin skal rannsaka sjúklingana vel til að ákvarða hvort þeir eigi á hættu að fá geðhvarfasýki; slík rannsókn á að fela í sér nákvæma sögu um geðsjúkdóma, þ.m.t. fjölskyldusögu um sjálfsvíg, geðhvarfasýki og þunglyndi.

Niðurstöður dýratilrauna gefa til kynna hættu á misnotkun lyfsins. Hins vegar benda rannsóknir á tilhneigingu manna til að misnota lyfið og viðtæk klínísk reynsla til lítillar hættu á misnotkun á búprópióni.

Klínísk reynsla af notkun búprópións hjá sjúklingum í raflostsmeðferð (ECT) er takmörkuð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá raflostsmeðferð samhliða meðferð með búprópióni.

Ofnæmi

Stöðva ber notkun á Bupropion Teva strax ef ofnæmisviðbrögð koma fram hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur. Læknar eiga að vera meðvitaðir um að einkenni geti þróast áfram, eða komið fram aftur, eftir að notkun Bupropion Teva er hætt. Þeir eiga að tryggja meðferð við einkennum hæfilega lengi (a.m.k. viku). Dæmigerð einkenni eru útbrot, kláði, ofsakláði eða verkur fyrir brjósti, en alvarlegri viðbrögð gætu verið ofnæmisbjúgur, mæði/berkjusamdráttur, ofnæmislost, regnbogaroðasótt eða Stevens-Johnson heilkenni. Liðverkir, vöðvaverkir og hiti hafa einnig komið fram í tengslum við útbrot og önnur einkenni sem benda til síðkomins ofnæmis (sjá kafla 4.8). Einkennin hafa gengið til baka hjá flestum sjúklingum þegar búprópiónmeðferð hefur verið hætt og meðferð með andhistamínum eða barksterum hafin. Þau hafa svo horfið með tímanum.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun búprópións gegn þunglyndi hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma. Gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá þessum sjúklingum. Búprópión hefur hins vegar almennt þolast vel í rannsóknum hjá sjúklingum er voru að hætta að reykja og höfðu blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 5.1).

Brugada heilkenni

Búprópión getur leitt í ljós Brugada heilkenni, sem er mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur í natríumgöngum hjartans með einkennandi breytingum á hjartalínuriti (hægra greinrof og ST-hækkun í

hægri brjóstleiðslum) sem geta leitt til hjartastopps eða skyndidauða. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með Brugada heilkenni eða fjölskyldusögu um hjartastopp eða skyndidauða.

Blóðþrýstingur

Sýnt hefur verið fram á að búprópión veldur ekki marktækri hækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem ekki eru þunglyndir og hafa háþrýsting á stigi I. Við almenna notkun lyfsins hefur hins vegar verið greint frá háþrýstingi, stundum alvarlegum (sjá kafla 4.8) sem þurft hefur bráðameðferð við, hjá sjúklingum sem fá búprópión. Þetta hefur komið fram hjá sjúklingum með og án undirliggjandi háþrýstings.

Mæla skal blóðþrýsting við upphaf meðferðar og fylgjast með honum sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa háan blóðþrýsting fyrir. Íhuga á að hætta notkun Bupropion Teva ef vart verður við marktæka hækkun blóðþrýstings.

Samhliðanotkun búprópións og nikótínforðaplástra getur valdið hækkun á blóðþrýstingi.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Meðferð með þunglyndislyfjum tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum og hegðun hjá börnum og unglingum með alvarlegt þunglyndi og aðrar geðraskanir.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Búprópión er umbrotið í lifur, að stórum hluta í virk umbrotsefni, sem eru umbrotin frekar. Ekki sást tölfraðilega marktækur munur á lyfjahvörfum búprópións hjá sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skorpulifur, í samanburði við heilbrigða sjálfboðaliða, en þéttni búprópións í plasma var breytilegri á milli einstakra sjúklinga. Því ber að gæta varúðar þegar búprópión er gefið sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Fylgjast á nákvæmlega með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi með tilliti til hugsanlegra aukaverkana (t.d. svefnleysis, munnþurrks, krampa) sem gætu bent til hárrar þéttni lyfsins eða umbrotsefna þess.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Búprópión er aðallega skilið út í þvagi á formi umbrotsefna. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi geta búprópión og virku umbrotsefnin því safnast upp í meiri mæli en venjulegt er. Fylgjast á vel með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana (t.d. svefnleysis, munnþurrks, krampa) sem gætu bent til hárrar þéttni lyfsins eða umbrotsefna þess (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá öldruðum með skýrum hætti. Í klínískri rannsókn fylgdu aldraðir sömu meðferðaráætlun og fullorðnir (sjá kafla 4.2 „Notkun hjá fullorðnum“ og 5.2). Ekki er hægt að útiloka aukið næmi hjá sumum öldruðum einstaklingum.

Áhrif á þvagpróf

Vegna þess að efnabygging búprópións er svipuð amfetamíni getur búprópión haft truflandi áhrif á greiningaraðferðina sem notuð er í sumum skyndiskimunarprófum. Þetta getur leitt til falskra jákvæðra svara, sérstaklega fyrir amfetamínum. Jákvæð svör á almennt að staðfesta með sértækari aðferð.

Óviðeigandi íkomuleiðir

Bupropion Teva er eingöngu ætlað til inntöku. Greint hefur verið frá innöndun mulinna taflna eða inndælingu uppleysts búprópións, sem getur leitt til hraðrar losunar, hraðara frásogs og hugsanlega ofskömmtnar. Greint hefur verið frá krömpum og/eða dauðsföllum þegar búprópión hefur verið gefið með innöndun um nef eða inndælingu.

Serótónínheilkenni

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand, þegar búprópión er gefið samhliða serótónínvirku lyfi, svo sem sértækum serótónínendurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalin-endurupptökuhæmlum (SNRI) (sjá kafla 4.5). Ef samhliðameðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt, er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingnum, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu. Einkenni serótónínheilkennis getur falið í sér breytingar á andlegu ástandi (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), truflanir á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð (t.d. ofviðbrögð, skortur á samhæfingu (incoordination), stífleiki) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að MAO-hemlar af flokki A og B örva einnig katekolamínferlin, á annan hátt en búprópión, má ekki nota búprópión samhliða MAO-hæmlum (sjá kafla 4.3) vegna þess að samhliðanotkun þeirra eykur líkurnar á aukaverkunum. Að lágmarki 14 dagar eiga að líða frá því að meðferð með MAO-hæmlum með óafturkræfa verkun lýkur og þar til meðferð með búprópióni er hafin. Þegar um er að ræða MAO-hemla með afturkræfa verkun nægja 24 klst.

Áhrif búprópións á önnur lyf

Þrátt fyrir að búprópión sé ekki umbrotið af ísóensími CYP2D6, hemur búprópión og aðalumbrotsefni þess, hýdroxybúprópión, CYP2D6-ferlið. Samhliðanotkun heilbrigðra sjálfbodaliða á búprópióni og desípramíni, sem vitað var að voru virk hvarfefni ísóensíms CYP2D6, olli mikilli aukningu (2- til 5-faldri) á C_{max} og AUC fyrir desípramín. Hömlun á CYP2D6 var til staðar í a.m.k. 7 daga eftir síðasta skammt búprópións.

Samhliðameðferð með lyfjum, sem að mestum hluta eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6 og hafa þröngt lækningabil, á að hefja við lægri mörk skammtasviðs lyfsins sem nota á samhliða. Slík lyf eru m.a. ákveðin þunglyndislyf (t.d. desípramín, ímípramín), geðrofslyf (t.d. rísperídon, tírídazín) betablokkar (t.d. metóprólól), sértækir serótónínendurupptökuhæmlar (SSRI) og lyf við hjartsláttaróreglu af flokki 1C (t.d. própafenón, flekaíníð). Ef búprópióni er bætt við meðferðaráætlun sjúklings sem notar slík lyf á að íhuga lækkun skammta viðkomandi lyfs. Í slíkum tilfellum ber að íhuga vel áætlaðan ávinning af meðferð með búprópióni samanborið við hugsanlega áhættu.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand, þegar búprópión er tekið samhliða serótónínvirkum lyfjum svo sem sértækum serótónínendurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalin-endurupptökuhæmlum (SNRI) (sjá kafla 4.4).

Lyf sem þarf að virkja með umbrotum fyrir tilstilli CYP2D6, til að þau nái að verka (t.d. tamoxifen), geta verið með skerta virkni þegar þau eru gefin samhliða hæmlum á CYP2D6, eins og búprópióni (sjá kafla 4.4).

Þótt meginumbrot cítalóprams (SSRI-lyf) verði ekki fyrir tilstilli CYP2D6 þá sýndi ein rannsókn að búprópión jök C_{max} fyrir cítalópram um 30% og AUC um 40%.

Samhliðagjöf digoxíns og búprópións getur lækkað digoxíngildi. Í víxlrannsókn með samanburðarhópum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði $AUC_{0-24 \text{ klst}}$ fyrir digoxín og úthreinsun um nýru jókst. Læknar skulu vera meðvitaðir um að digoxíngildi geta hækkað þegar notkun búprópións er hætt og að fylgjast skal með sjúklingum vegna mögulegrar eiturvekunar digoxíns.

Áhrif annarra lyfja á búprópión

Búprópión er umbrotið í hýdroxýbúprópión, helsta virka umbrotsefni búprópións, að mestu fyrir tilstuðlan cýtokrómi P450 CYP2B6 (sjá kafla 5.2). Samhliðagjöf lyfja sem geta haft áhrif á umbrot búprópións fyrir tilstilli CYP2B6 ísóensíms (t.d. hvarfefni CYP2B6: cýklófosfamíð, ífosfamíð og CYP2B6-hemla: orfenadrín, tíklópídín, klópídógrei), getur valdið aukinni þéttni búprópións í plasma og lægri þéttni virka umbrotsefnisins hýdroxýbúprópións. Klínískar afleiðingar þessarar hömlunar á umbrotum búprópións fyrir tilstilli CYP2B6-ensíms og breytingar, sem þær valda á hlutfallinu á milli búprópións og hýdroxýbúprópións, eru ekki þekktar að svo stöddu.

Vegna þess að búprópión er að stórum hluta umbrotið, þarf að gæta varúðar þegar það er notað samhliða lyfjum sem vitað er að virkja umbrot (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rítónavír, efavírenz) eða hemja umbrot (t.d. valpróat), vegna þess að þau geta haft áhrif á klíníska virkni og öryggi þess.

Í röð rannsókna meðal heilbrigðra sjálfboðaliða ollu rítónavír (100 mg tvisvar á dag eða 600 mg tvisvar á dag) eða 100 mg af rítónavíri ásamt 400 mg af lópínavíri tvisvar á dag, skammtaháðri, u.þ.b. 20-80% minnkun á útsetningu fyrir búprópióni og helstu umbrotsefnum þess (sjá kafla 5.2). Á sama hátt olli efavírenz 600 mg, einu sinni á dag í tveir vikur, u.þ.b. 55% minnkun á útsetningu fyrir búprópióni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Klínískar afleiðingar minnkaðrar útsetningar eru ekki ljósar en gætu hugsanlega falið í sér minni virkni við meðferð á alvarlegu þunglyndi. Sjúklingar sem fá eitthvert þessara lyfja með búprópióni gætu þurft aukna skammta af búprópióni en ekki á að fara upp fyrir hæsta ráðlagða skammt.

Upplýsingar um aðrar milliverkanir

Gæta þarf varúðar þegar búprópión er gefið sjúklingum sem samhliða fá annaðhvort levódópa eða amantadín. Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til hærri tíðni aukaverkana (t.d. ógleði, uppkasta og geðrænna einkenna – sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum sem taka búprópión samhliða levódópa eða amantadíni.

Þrátt fyrir að klínísk gögn gefi ekki til kynna milliverkanir tengdar lyfjahvörfum búprópións og alkóhóls hefur í örfáum tilvikum verið greint frá aukaverkunum, sem tengjast taugakerfi og geðrænum vandamálum eða minnkuðu áfengisþoli hjá sjúklingum sem neyta áfengis meðan á búprópiónmeðferð stendur. Neyslu áfengis skal haldið í lágmarki eða hætt meðan á meðferð með búprópióni stendur.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum búprópións og benzodíazepína við samhliðanotkun. Engar forsendur slíkra milliverkana er að finna samkvæmt umbrotsferlum þeirra *in vitro*. Við samhliðagjöf búprópións og díazepam komu minni róandi áhrif fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, en þegar díazepam var notað eitt sér.

Ekki hefur farið fram kerfisbundið mat á samhliðanotkun búprópións og þunglyndislyfja (annarra en desipramíns og cítalóprams), benzodíazepína (annarra en díazepam) eða geðrofslyfja. Reynsla af notkun Jóhannesarjurtar er einnig takmörkuð.

Samhliðanotkun búprópións og nikótínforðaplástra (NTS) getur valdið hækkun á blóðþrýstingi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Í nokkrum faraldsfræðilegum rannsóknum á útkomum meðgöngu eftir útsetningu móður fyrir búpróþíoni á fyrsta þriðjungi meðgöngu hefur verið greint frá tengslum við aukna tíðni ákveðinna fæðingargalla í hjarta og æðum, sérstaklega op á milli slegla (ventricular septal defects) og vinstri útstreymishindrunar í hjarta (left outflow tract heart defect). Þessum niðurstöðum ber ekki saman í öllum rannsóknum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota búpróþíon á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með búpróþíoni og önnur meðferð komi ekki til greina.

Brjóstgjöf

Búpróþíon og umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk. Ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða forðast meðferð með búpróþíoni skal taka með hliðsjón af ávinningi af brjóstgjöf fyrir nýburann/ungbarnið og ávinningi af meðferð með búpróþíoni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif búpróþíons á frjósemi hjá mönnum. Engar vísbendingar um skerta frjósemi komu fram í æxlunarrannsóknum hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eins og önnur lyf sem verka á miðtaugakerfið getur búpróþíon haft áhrif á hæfni til framkvæmda sem krefjast dómgreindar eða athygli eða hreyfistjórnunar. Sjúklingar þurfa því að gæta varúðar við akstur eða notkun véla þar til að þeir eru vissir um að búpróþíon skerði ekki hæfni þeirra.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi tafla veitir upplýsingar um aukaverkanir sem klínísk reynsla er af, flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir eftirfarandi tíðniflokkum; mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Blóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmisviðbrögð svo sem ofsakláði
	Koma örsjaldan fyrir	Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisjúgur (angioedema), andþrengsli/berkjukrampi og ofnæmislost. Liðverkir, vöðvaverkir og hiti hafa einnig komið fram í tengslum við útbrot og önnur einkenni sem benda til síðkomins ofnæmis. Þessi einkenni geta líkst sermissótt.
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi
	Sjaldgæfar	Þyngdartap
	Koma örsjaldan fyrir	Truflun á blóðsykri
	Tíðni ekki þekkt	Blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi (sjá kafla 4.2)
	Algengar	Æsingur, kvíði
	Sjaldgæfar	Þunglyndi (sjá kafla 4.4), rugl
	Koma örsjaldan fyrir	Árásargirni, óvild, pittingur, eirðarleysi, ofskynjanir, óeðlilegir draumar þ.m.t. martraðir, sjálfshvarf, ranghugmyndir, vænisyki
	Tíðni ekki þekkt	Sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígshögðun***, geðrof, stam
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur

	Algengar	Skjálfti, sundl, truflað bragðskyn
	Sjaldgæfar	Skert einbeitingarhæfni
	Mjög sjaldgæfar	Krampar** (sjá hér að neðan)
	Koma örsjaldan fyrir	Trufluð vöðvaspenna, hreyfiglöp, Parkinsonseinkenni, skert samhæfing, minnistap, náladofi, yfirið
	Tíðni ekki þekkt	Serótónínheilkenni****
Augu	Algengar	Sjóntruflanir
Eyru og vöfundarhús	Algengar	Eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	Hraðtaktur
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartsláttarónot
Æðar	Algengar	Hækkaður blóðþrýstingur (stundum alvarlegur), roði
	Koma örsjaldan fyrir	Æðavíkkun, réttstöðuprýstingsfall
Meltingarfæri	Mjög algengar	Munnþurrkur, meltingartruflanir þ.m.t. ógleði og uppköst
	Algengar	Kviðverkir, hægðatregða
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Hækkuð lifrarendím, gula, lifrabólga
Húð og undirhúð*	Algengar	Útbrot, kláði, svitamyndun
	Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, versnun psoriasis
	Tíðni ekki þekkt	Versnun á heilkenni rauðra úlfa, húðhelluroði, bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis)
Stoðkerfi og bandvefur	Koma örsjaldan fyrir	Kippir
Nýru og þvaggfæri	Koma örsjaldan fyrir	Aukin tíðni þvagliáta og/eða þvaggteppa, þvagleki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Hiti, verkur fyrir brjósti, máttleysi

* Ofnæmi getur komið fram sem viðbrögð í húð. Sjá „Ónæmiskerfi“ og „Húð og undirhúð“.

** Tíðni krampa er um það bil 0,1% (1/1.000). Algengastur er þankippakrampi (tonic-clonic seizure), tegund krampa sem stundum leiðir til rugls og minnisleysis að þeim loknum (sjá kafla 4.4).

*** Tilvik um sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígshögðun hafa verið tilkynnt meðan á meðferð með búprópióni stendur eða stuttu eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

**** Serótónínheilkenni getur komið fram sem afleiðing milliverkunar búprópións við serótónínvirk lyf svo sem sértæka serótónín-endurupptökuhema (SSRI) eða serótónín-noradrenalin-endurupptökuhema (SNRI) (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá inntöku skammta allt að 10 sinnum hærra en ráðlagður hámarksskammtur. Auk ofangreindra aukaverkana hefur ofskömmtnun valdið einkennum svo sem svefnhöfuga, meðvitundarleysi og/eða breytingum á hjartalínuriti t.d. leiðnitruflunum (þ.m.t. lengingu QRS-bils), hjartsláttartruflunum og hraðtakti. Lenging QTc-bils hefur einnig sést en þá yfirleitt í tengslum við lengingu QRS-bils og hraðari hjartslátt. Þó að flestir sjúklingar hafi náð sér án eftirmála, hafa orðið

dauðsföll hjá sjúklingum sem hafa tekið inn afar stóra skammta af lyfinu. Einnig hefur verið greint frá serótínheilkenni.

Meðferð

Í tilfalli ofskömmtunar er innlögn á sjúkrahús ráðlögð. Fylgjast skal með hjartalínuriti og lífsmörkum. Tryggið loftveg, súrefnisstreymi og öndun. Mælt er með notkun lyfjakola. Ekkert sérstakt mótefni gegn búprópríóni er til. Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum/leiðbeiningum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf, ATC flokkur: N06 AX12

Verkunarháttur

Búprópríón er sértækur hemill á endurupptöku katekólamína (noradrenalíns og dópamíns) en hefur hverfandi áhrif á endurupptöku indólamína (seretóníns) og hemur ekki mónóaminoxídasu. Ekki er vitað á hvaða hátt búprópríón verkar gegn þunglyndi. Hins vegar er talið að verkunin stafi af noradrenvirkum og/eða dópamínvirkum áhrifum.

Verkun

Virgni búprópríóns gegn þunglyndi var skoðuð í klínískri áætlun sem tók til samtals 1.155 sjúklinga á búprópríóni (töflur með breyttan losunarhraða) og 1.868 sjúklinga á búpríóni (forðatöflur), með alvarlegt þunglyndi. Í sjö rannsóknanna var verkun búprópríóns (töflur með breyttan losunarhraða) skoðað: Innan Evrópusambandsins voru gerðar 3 rannsóknir þar sem skammtar voru allt að 300 mg/dag og 4 fóru fram í Bandaríkjunum með mismunandi skammtabil, allt að 450 mg/dag. Að auki eru 9 rannsóknir á notkun búprópríóns (forðatöflur) við alvarlegu þunglyndi taldar til stuðnings og er það byggt á jafngildi búprópríóns (töflur með breyttan losunarhraða) (einu sinni á dag) og forðataflna (tvisvar á dag).

Búprópríón (töflur með breyttan losunarhraða) kom tölfræðilega betur út en lyfleysa við mat á bata samkvæmt heildarskori á MADRS-skala (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) í 1 af 2 samsvarandi rannsóknum þar sem notaðir voru skammtar á bilinu 150-300 mg. Tíðni svörunar og sjúkdómshléa var einnig tölfræðilega marktækt hærra fyrir búprópríón (töflur með breyttan losunarhraða) en lyfleysu. Í þriðju rannsókninni, meðal aldraðra sjúklinga, komu tölfræðilegir yfirburðir í samanburði við lyfleysu ekki í ljós fyrir meginbreytuna, meðalbreytingu frá grunnlínu á MADRS-skala („Last Observation Carried Forward endpoint“), þó að tölfræðilega marktæk áhrif hafi sést í afleiddri (samkvæmt skoðun á sjúklingi) greiningu.

Marktækur ávinningur sást einnig í meginendapunkti í 2 af 4 bandarísku rannsóknum með búprópríóni (töflur með breyttan losunarhraða) (300-450 mg). Af þessum 2 jákvæðu rannsóknum var önnur lyfleysuviðmiðuð rannsókn meðal sjúklinga með alvarlegt þunglyndi og í hinni rannsókninni var gerður samanburður við annað lyf meðal sjúklinga með alvarlegt þunglyndi.

Í opinni rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn bakslagi var sjúklingum, sem svöruðu 8 vikna bráðameðferð með búprópríóni (forðatöflur) (300 mg/dag), slembiraðað á annaðhvort búprópríón (forðatöflur) eða lyfleysu í 44 vikur til viðbótar. Búprópríón (forðatöflur) sýndi tölfræðilega marktækt betri útkomu en lyfleysa ($P < 0,05$) fyrir meginbreytur. Tíðni áframhaldandi áhrifa, við tvíblint eftirlit í viku 44, var 64% fyrir búprópríón (forðatöflur) og 48% fyrir lyfleysu.

Öryggi

Hlutfall hjartagalla eftir meðgöngu þar sem útsetning hefur orðið fyrir búprópríóni á fyrsta þriðjungi hennar, sem kemur fram við framskyggna athugun á alþjóðlegu meðgönguskránni, er 9/675 (1,3%).

Í afturskyggri rannsókn kom ekki fram hærra hlutfall fæðingargalla eða galla í hjarta og æðum í meira en 1000 tilvikum þar sem búprópión var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu, borið saman við önnur þunglyndislyf.

Í afturskyggri greiningu á upplýsingum úr alþjóðlegu rannsókninni til varnar fæðingargöllum (National Birth Defects Prevention Study) komu tölfræðilega marktæk tengsl fram á milli tíðni vinstri útstreymishindrunar í hjarta (left outflow tract heart defect) hjá ungbarninu og notkunar búprópións snemma á meðgöngu, samkvæmt upplýsingum frá mæðrunum. Ekkert samband kom fram á milli notkunar búprópións og annarra tegunda hjartagalla eða sameinaðra allra flokka hjartagalla.

Við frekari greiningu upplýsinga úr rannsókn Slone faraldsfræðimiðstöðvarinnar á fæðingargöllum kom ekki fram nein tölfræðilega marktæk aukning á vinstri útstreymishindrun í hjarta er tengdist búprópiónnotkun mæðra. Hins vegar komu tölfræðilega marktæk tengsl fram við op á milli slegla (ventricular septal defect) eftir notkun búprópións eins sér á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engin áhrif af klínískri þýðingu fram á QTcF-bil eftir 14 daga skömmun búprópiónatflna með breyttan losunarhraða (450 mg/dag), að stöðugri þéttni, samanborið við lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar tóku inn 300 mg búprópiónhýdróklóríðtöflur með breyttan losunarhraða, einu sinni á dag, náðist hámarksplasmaþéttni (C_{max}), sem var u.þ.b. 160 nanóg/ml, eftir u.þ.b. 5 klst. C_{max} og AUC fyrir hýdroxýbúprópión við jafnvægi eru u.þ.b. 3 og 14 sinnum hærra en samsvarandi gildi fyrir búprópión. C_{max} fyrir treóhýdróbúprópión við jafnvægi er sambærilegt við C_{max} fyrir búprópión en AUC er u.þ.b. 5 sinnum hærra en fyrir búprópión á meðan þéttni erýtróhýdróbúprópións í plasma er sambærileg við þéttni búprópións. Hámarksþéttni hýdroxýbúprópións næst eftir 7 klst. en hámarksþéttni fyrir treóhýdróbúprópión og erýtróhýdróbúprópión næst eftir 8 klst. AUC og C_{max} fyrir búprópión og virk umbrotsefni þess, hýdroxýbúprópión og treóhýdróbúprópión hækka í beinu hlutfalli við skammta á bilinu 50-200 mg eftir gjöf stakra skammta og á skammtabilinu 300-450 mg/dag við langvinna skömmun.

Heildaraðgengi búprópións er ekki þekkt en útskilið magn í þvagi bendir til þess að a.m.k. 87% af búprópiónskammti frásogist.

Frásog búprópión taflna með breyttan losunarhraða verður ekki fyrir marktækum áhrifum þegar töflurnar eru teknar inn með fæðu.

Dreifing

Dreifing búprópións er umfangsmikil, með dreifingarrúmmál upp á u.þ.b. 2000 l.

Búprópión, hýdroxýbúprópión og treóhýdróbúprópión bindast plasmapróteinum í nokkrum mæli (84%, 77% og 42%).

Búprópión og virk umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk hjá konum. Dýrarannsóknir sýna að búprópión og virk umbrotsefni þess fara yfir blóðheilaþröskuld og fylgju. PET-sneiðmyndir (Positron Emission Tomography) af heilbrigðum sjálfboðaliðum sýna að búprópión fer yfir blóðheilaþröskuldinn og binst endurupptökuförju dópamíns (striatal dopamine reuptake transporter) (u.þ.b. 25% við 150 mg tvisvar á dag).

Umbrot

Hjá mönnum er búprópión að stórum hluta umbrotið. Þrjú umbrotsefni með lyfjafræðilega verkun hafa verið greind í plasma; hýdroxýbúprópión og amínóalkahól-samhverfurnar treóhýdrobúprópión og erytróhýdrobúprópión. Þau geta verið klínískt mikilvæg þar sem plasmabéttni þeirra er jafn há eða hærri en plasmabéttni búprópións. Virku umbrotsefnin umbrotna frekar í óvirk umbrotsefni (sem sum hver hafa ekki verið greind en gætu m.a. verið tengd öðrum efnum) og eru skilin út í þvagi.

In vitro rannsóknir benda til þess að búprópión sé umbrotið í aðalumbrotsefnið hýdroxýbúprópión að mestu leyti fyrir tilstuðlan CYP2B6, á meðan CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 koma minna við sögu. Myndun treóhýdrobúprópións felur hins vegar í sér afoxun karbonylhóps, sem cytókróm P450 ísóensímín taka ekki þátt í (sjá kafla 4.5). Hugsanleg hamlandi áhrif treóhýdrobúprópións og erytróhýdrobúprópións á cytókróm P450 hafa ekki verið rannsökuð.

Bæði búprópión og hýdroxýbúprópión eru hemlar á CYP2D6-ísoensímið, með Ki-gildin annars vegar 21 og hins vegar 13,3 μM (sjá kafla 4.5).

Sýnt hefur verið fram á að búprópión örvar eigið umbrot í tilraunadýrum eftir langvinna gjöf. Engin merki eru um að búprópión eða hýdroxýbúprópión örvi ensímvirkni hjá sjálfboðaliðum eða sjúklingum sem tekið hafa ráðlagða skammta af búprópiónhýdroklóríði í 10 til 45 daga.

Brotthvarf

Eftir inntöku 200 mg af 14C-merktu búprópióni hjá mönnum fundust 87% af gefnum skammti í þvagi og 10% í hægðum. Einungis 0,5% búprópiónskammtsins voru skilin út óbreytt, niðurstaða sem er í samræmi við umfangsmikil umbrot búprópións. Minna en 10% af þessum 14C-skammti fannst í þvagi sem virk umbrotsefni.

Meðalúthreinsun eftir inntöku búprópiónhýdroklóríðs er u.þ.b. 200 l/klst. og meðalhelmingunartími brotthvarfs fyrir búprópión er u.þ.b. 20 klst.

Brotthvarfshelmingunartími hýdroxýbúprópións er u.þ.b. 20 klst. Brotthvarfshelmingunartímar treóhýdrobúprópións og erytróhýdrobúprópións eru lengri (37 klst. og 33 klst.) og AUC-gildi við jafnvægi eru 8 og 1,6 sinnum hærri en búprópións. Búprópión og umbrotsefni þess ná jafnvægi á innan við 8 dögum.

Tafla með breyttan losunarhraða er með óleysanlegan hjúp, sem getur haldist ósundraður á leiðinni í gegnum meltingarveginn og verið skilinn út með hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Brotthvarf búprópións og virkra meginumbrotsefna þess getur minnkað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar varðandi sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi eða með miðlungi til mikið skerta nýrnastarfsemi benda til aukinnar útsetningar fyrir búprópióni og/eða umbrotsefnum þess (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf búprópións og virkra umbrotsefna þess voru ekki tölfræðilega marktækt frábrugðin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skorpulifur í samanburði við heilbrigða einstaklinga þótt meiri breytileiki hafi sést á milli einstakra sjúklinga (sjá kafla 4.4). Umtalsverð aukning á C_{max} og AUC fyrir búprópión greindist hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur (að meðaltali um 70% á C_{max} og þreföldun á AUC) og meiri breytileiki, þegar borið var saman við gildi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðalhelmingunartíminn var einnig lengri (u.þ.b. 40%). Meðalgildi C_{max} fyrir hýdroxýbúprópión var lægra (u.þ.b. 70%), meðalgildi AUC var yfirleitt herra (u.þ.b. 30%), miðgildi T_{max} kom fram síðar (u.þ.b. 20 klst.) og meðal helmingunartímar voru lengri (u.þ.b. 4 sinnum) en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. C_{max} fyrir treóhýdrobúprópión og erytróhýdrobúprópión var yfirleitt

lægra (u.þ.b. 30%), meðal AUC hærra (u.þ.b. 50%), miðgildi T_{max} kom fram síðar (u.þ.b. 20 klst.) og meðalhelmingunartíminn var lengri (u.þ.b. 2 sinnum) en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum hafa sýnt mismunandi niðurstöður. Rannsókn á stökum skömmtum sýndi að lyfjahvörf búprópións og umbrotsefna þess eru ekki öðruvísi hjá öldruðum en hjá yngra fullorðnu fólki. Önnur rannsókn á lyfjahvörfum, með stökum og endurteknum skömmtum, hefur gefið til kynna að uppsöfnun búprópións og umbrotsefna þess eigi sér stað í meira mæli hjá öldruðum. Klínísk reynsla hefur ekki greint mismun hvað varðar þol hjá eldri og yngri sjúklingum, en ekki er hægt að útiloka aukið næmi aldraðra einstaklinga fyrir lyfinu (sjá kafla 4.4).

Losun búprópións með áfengi in-vitro

Prófanir *in vitro* sýndu að við háa þéttni áfengis (allt að 40%), losnar búprópión hraðar úr lyfjaforminu með breyttan losunarhraða (allt að 20% uppleyst eftir 2 klst.) (sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun sem gerðar voru hjá rottum við útsetningu sem var svipuð og fæst við notkun ráðlagðra hámarksskammta hjá mönnum (byggt á þéttmælingum við útsetningu (systemic data on exposure)) komu ekki fram neinar aukaverkanir á frjósemi, meðgöngu og fósturþroska. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun sem gerðar voru hjá kaninum sem fengu meðferð með skömmtum sem voru allt að 7 sinnum ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum, miðað við mg/m^2 (engar þéttmælingar við útsetningu liggja fyrir) kom aðeins fram svolítill aukning á frávikum í beinagrind (aukin tíðni algengra líffærafræðilegra frávika svo sem viðbótarrifbeins í brjóstholi og tafinni beinmyndun í kjúkum). Einnig var greint frá minnkun fósturþyngdar hjá kaninum við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður.

Í dýratilraunum hafa búprópiónskammtar sem eru nokkrum sinnum hærri en venjulegir skammtar hjá mönnum, valdið m.a. eftirfarandi skammtaháðum einkennum: ósamhæfðum vöðvahreyfingum og krömpum hjá rottum, almennum slappleika, skjálfta og ógleði hjá hundum og hærri dánartíðni hjá báðum tegundum. Þar sem örvun á ensímum á sér stað hjá dýrum, en ekki hjá mönnum, var þéttni lyfsins sambærileg við þá þéttni sem sést hjá mönnum eftir hæstu ráðlagða skammta.

Lifrabreytingar sjást í dýratilraunum en þær endurspeglar ensímvakningu í lifrinni. Búprópión örvar ekki eigin umbrot hjá mönnum við ráðlagða skammta. Þetta bendir til þess að lifrabreytingar í tilraunadýrum hafi takmarkað vægi við mat á öryggi búprópións.

Rannsóknir benda til þess að búprópión sé vægur stökkbreytivaldur í bakteríum, en ekki hjá spendýrum og því þarf ekki að hafa áhyggjur af eituráhrifum á erfðafni hjá mönnum af völdum lyfsins. Rannsóknir á músum og rottum staðfesta að krabbameinsvaldandi áhrif eru ekki til staðar hjá þessum dýrategundum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Póvídon

Systeínhýdróklóríðeinhýdrat

Vatnsfrí kísilkvoða

Glýseróldíbehenat

Magnésíumsterat (E 470b)

Töfluhúð

Fyrsta húð

Etýlsellulósi 100 mPas

Póvídon

Makrógól

Önnur húð

Metakrýlsýru-etýlakrýlatsamfjöllíða (1:1) (inniheldur natríumlárýlsúlfat og pólýsorbat 80)

Vötnuð kísilkvoða

Makrógól

Trietýlsítrat

Prentblek (svart)

Gljálakk

Svart járnnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning: OPA/ál/PVC-álþynnupakkning sem inniheldur 7, 10, 30, 60 og 90 töflur.
Fæst einnig í rifgataðri OPA/ál/PVC-ál stakskammtaþynnu sem inniheldur 30x1 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/21/106/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. nóvember 2021.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. mars 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7. mars 2023.