

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bupropion Teva 150 mg töflur með breyttan losunarhraða.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 150 mg af búprópíónhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla með breyttan losunarhraða.

Rjómahvít til fölgul kringlótt tvíkúpt tafla, um það bil 8,1 mm í þvermál.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bupropion Teva er ætlað til meðferðar gegn alvarlegum þunglyndislotum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Notkun hjá fullorðnum

Ráðlagður upphafsskammtur er 150 mg 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).

Sjúklingum skipt af forðatöflum

Þegar sjúklingar eru látnir skipta af búprópíón forðatöflum tvisvar á dag yfir á Bupropion Teva töflur skal gefa sama heildardagsskammtinn þegar það er mögulegt.

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

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

Ekki má nota Bupropion Teva þegar hættu er á fráhrvarfseinkennum vegna áfengis eða lyfja sem tengjast aukinni hættu á krömpum þegar notkun þeirra er hætt (einkum benzódíazepínsambönd og skyld lyf).

Sjúklingar með alvarlega skorpulifur mega ekki nota Bupropion Teva.

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

Ekki má nota Bupropion Teva og MAO-hemla samhliða. Að lágmarki 14 dagar skulu 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 fyrirbyggjandi áhættuþátta, sem eru m.a.:

- samhliða notkun annarra lyfja sem vitað er að geti aukið líkur á krömpum (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 hún ekki hafin aftur hjá sjúklingum sem fá krampa meðan á meðferð stendur.

Milliverkanir (sjá kafla 4.5)

Vegna milliverkana er 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 cytókróm P4502D6. Ráðlegt er að gæta varúðar þegar lyf sem umbrotin eru af þessu ensími eru gefin samhliða.

Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að lyf sem hamlar 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 tamoxifeni 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 marktækur bati næst. Vegna þess að ekki er víst að bati komi fram á fyrstu vikum meðferðar eða lengur skal fylgjast náið með sjúklingum þar til slíkar framfarir verða. Almenn klínísk reynsla hefur leitt í ljós að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu stigum bata.

Þekkt er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengd tilvik eða þeir sem eru með verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð er hafin eru í meiri hættu á sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígstilraunum og skulu 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 sjálfsvígshæðun þegar þunglyndislyf voru notuð, borið saman við lyfleysu, hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Fylgjast skal náðið með sjúklingum, sér í lagi sjúklingum með mikla áhættuþætti meðan á meðferð stendur, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Gera skal 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 geðrofssjúkdóma og oflætis, aðallega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóm.

Að auki getur alvarlegt þunglyndiskast verið fyrsta einkennum geðhvarfasýki. Almenn er talið (þó 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 einkenni / oflætiseinkenni hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá geðhvarfasýki. Takmörkuð klínísk gögn varðandi notkun búprópíóns 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 sjúklinga vel til að ákvarða hvort þeir eigi á hættu að fá geðhvarfasýki; slík rannsókn skal 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 víðtæk klínísk reynsla til lítillar hættu á misnotkun búprópíóns.

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

Ofnæmi

Stöðva skal notkun á Bupropion Teva strax ef ofnæmisviðbrögð koma fram hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur. Læknar skulu vera meðvitaðir um að einkennum geti þróast áfram eða komið fram aftur eftir að notkun Bupropion Teva er hætt og tryggja skal einkennameðferð hæfilega lengi (a.m.k. eina viku). Dæmigerð einkenni eru útbrot, kláði, ofsakláði eða brjóstverkur, en alvarlegri viðbrögð geta meðal annars verið ofnæmisbjúgur, mæði/berkjukrampi, ofnæmislost, regnbogaróðasótt 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 búprópíónmeðferð 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 búprópíóns gegn þunglyndi hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma. Gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá þessum sjúklingum. Búprópíón hefur hins vegar almennt þolast vel í rannsóknum hjá sjúklingum sem voru að hætta að reykja og voru með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða æðakerfi (sjá kafla 5.1).

Brugada heilkenni

Búprópíón 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) hjá sjúklingum sem fá búprópión, sem þurft hefur bráðameðferð við. 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 skal að hætta notkun Bupropion Teva ef vart verður við marktæka hækkun blóðþrýstings.

Samhliða notkun 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 að miklu leyti umbrotið í lifur í virk umbrotsefni sem eru umbrotin frekar. Ekki sást tölfraeðilega 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 skal vel með öllum 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 umbrotsefnið því safnast upp í meiri mæli en venjulegt er. Fylgjast skal 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 á þvagi. Þetta getur leitt til falskt 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 ofskömmtunar. 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 serótónvirkum lyfi, svo sem sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalin-endurupptökuhæmlum (SNRI) (sjá kafla 4.5). Ef samhliða meðferð með öðrum serótónvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingnum, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu.

Einkenni serótónínheilkennis geta 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, 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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að MAO-hemlar af flokki A og B örva einnig katekolamínferlin, þó með öðrum hætti en búprópión, má ekki nota búprópión samhliða MAO-hæmlum (sjá kafla 4.3) vegna þess að samhliða notkun eykur líkur á aukaverkunum. Að lágmarki 14 dagar skulu 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, hýdroxýbúprópión, CYP2D6-ferlið. Samhliða gjöf búprópións og desípramíns hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem vitað var að voru með öflug umbrot 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.

Hefja skal samhliða meðferð með lyfjum sem að mestum hluta eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6 og hafa þröngt lækningabil við lægri mörk skammtasviðs lyfsins sem nota á samhliða. Slík lyf eru m.a. ákveðin þunglyndislyf (t.d. desípramín, ímípramín), geðrofslyf (t.d. rísperídón, tíórídazín), betablokkar (t.d. metóprólól), sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI) og lyf við hjartsláttaróreglu af flokki 1C (t.d. própafenón, flekaíníð). Ef búprópióni er bætt við meðferðaráætlun sjúklings sem notar slík lyf skal íhuga lækkan skammta viðkomandi lyfs. Í slíkum tilfellum skal 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 serótónvirkum lyfjum svo sem sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (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).

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

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

Áhrif annarra lyfja á búprópíón

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

Vegna þess að búprópíón 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 olli 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 u.þ.b. 20–80% minnkun á útsetningu fyrir búprópíóni og helstu umbrotsefnum þess, þessi virkni var skammtaháð (sjá kafla 5.2). Á sama hátt olli efavírenz 600 mg einu sinni á dag í tvær vikur u.þ.b. 55% minnkun á útsetningu fyrir búprópíóni 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 búprópíóni gætu þurft aukna skammta af búprópíóni en ekki má fara yfir ráðlagðan hámarksskammt.

Upplýsingar um aðrar milliverkanir

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

Þrátt fyrir að klínísk gögn gefi ekki til kynna milliverkanir tengdar lyfjahvörfum búprópíóns og alkóhóls hefur í örfáum tilvikum verið greint frá taugageðrænum aukaverkunum eða minnkuðu áfengisþoli hjá sjúklingum sem neyta áfengis meðan á búprópíónmeðferð stendur. Neyslu áfengis skal haldið í lágmarki eða hætt meðan á meðferð með búprópíóni stendur.

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

Ekki hefur farið fram kerfisbundið mat á samhliða notkun búprópíóns og þunglyndislyfja (annarra en desipramíns og cítalóprams), benzodíazepína (annarra en díazepam) eða geðrofslyfja. Klínísk reynsla af notkun jóhannesarjurtar er einnig takmörkuð.

Samhliða notkun búprópíóns og níkótínforðaplástra getur valdið hækkun á blóðþrýstingi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í nokkrum faraldsfræðilegum rannsóknum á afdrifum meðgöngu eftir útsetningu móður fyrir búprópíóni á fyrsta þriðjung 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. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota búprópíón á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með búprópíóni og önnur meðferð komi ekki til greina.

Brjóstagiöf

Búprópión og umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með búprópióni fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagiöf eða hætta meðferð með búprópióni.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif búprópións á frjósemi hjá mönnum. Engar vísbendingar um skerta frjósemi komu fram í æxlunarrannsókn 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 búprópión haft áhrif á hæfni til framkvæmda sem krefjast dómgreindar eða athygli eða hreyfistjórnunar. Sjúklingar skulu því gæta varúðar við akstur eða notkun véla þar til þeir eru vissir um að búprópión 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Blóðleysi, hvítornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmisviðbrögð svo sem ofsakláði
	Koma örsjaldan fyrir	Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisbjúgur, mæði/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, þirringur, 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, yfirlið

	Tíðni ekki þekkt	Serótónínheilkenni****
Augu	Algengar	Sjóntruflanir
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	Hraðtaktur
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartsláttarónot
Æðar	Algengar	Hækkaður blóðþrýstingur (stundum alvarlegur), roði
	Koma örsjaldan fyrir	Æðavíkkun, réttstöðuþrýstingsfall
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, rauðir úlfar í húð, bráð útbreidd graftarútþot
Stoðkerfi og bandvefur	Koma örsjaldan fyrir	Kippir
Nýru og þvafæri	Koma örsjaldan fyrir	Aukin tíðni þvagliáta og/eða þvagateppa, þvagleki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Hiti, verkur fyrir brjosti, 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 búprópríoni stendur eða stuttu eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

**** Serótónínheilkenni getur komið fram sem afleiðing milliverkunar búprópríóns við serótónvirk 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 Ofskömmun

Greint hefur verið frá inntöku skammta allt að 10 sinnum hærri en ráðlagður hámarksskammtur. Auk ofangreindra aukaverkana hefur ofskömmun 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 flestir sjúklingar hafi náð sér án eftirmála hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um dauðsföll hjá sjúklingum sem hafa tekið inn afar stóra skammta af lyfinu. Einnig hefur verið greint frá serótónínheilkenni.

Meðferð

Í tilfelli ofskömmunar er innlögn á sjúkrahús ráðlögð. Fylgjast skal með hjartalínuriti og lífsmörkum. Tryggið loftveg, súrefnismettun og öndun. Mælt er með notkun lyfjakola. Ekkert sérstakt mótefni gegn búprópríoni er þekkt. Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Búprópión er sértækur hemill á endurupptöku katekolamína (noradrenalíns og dópamíns) í taugafrumum en hefur hverfandi áhrif á endurupptöku indólamína (seretóníns) og hamlar ekki mónóamínóoxídasá.

Verkunarháttur búprópións gegn þunglyndi er ekki þekktur. Þó er talið að verkunin stafi af noradrenvirkum og/eða dópamínvirkum áhrifum.

Verkun

Virgni búprópións gegn þunglyndi var skoðuð í klínískri áætlun hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi, alls fengu 1155 sjúklingar búprópión töflur með breyttan losunarhraða og 1868 sjúklingar fengu búprópión forðatöflur. Í sjö þessara rannsókna var verkun búprópión taflna með breyttan losunarhraða skoðuð: 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 búprópión forðataflna við alvarlegu þunglyndi taldar til stuðnings og er það byggt á jafngildi búprópión taflna með breyttan losunarhraða (einu sinni á dag) og forðataflna (tvisvar á dag).

Búprópión töflur með breyttan losunarhraða komu tölfræðilega betur út en lyfleysa við mat á bata samkvæmt heildarskori á MADRS-skala (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) í einni af tveimur samsvarandi rannsóknum þar sem notaðir voru skammtar á bilinu 150–300 mg. Tíðni svörunar og sjúkdómshléa var einnig tölfræðilega marktækt hærra fyrir búprópión töflur með breyttan losunarhraða samanborið við lyfleysu. Í þriðju rannsókninni sem gerð var hjá öldruðum sjúklingum komu tölfræðilegir yfirburðir í samanburði við lyfleysu ekki í ljós fyrir meginbreytuna, meðalbreytingu frá upphafsgildum 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 tveimur af fjórum bandarísku rannsóknunum með búprópión töflum með breyttan losunarhraða (300–450 mg). Af þessum tveimur jákvæðu rannsóknum var önnur þeirra gerð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi með samanburði við lyfleysu, og í hinni rannsókninni var gerður virkur samanburður meðal sjúklinga með alvarlegt þunglyndi.

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

Öryggi

Þar sem útsetning hefur orðið fyrir búprópióni á fyrsta þriðjungi meðgöngu sem kemur fram við framskyggna athugun á alþjóðlegu meðgönguskránni er hlutfall hjartagalla 9/675 (1,3%).

Í afturskyggjari rannsókn kom ekki fram hærra hlutfall fæðingargalla eða galla í hjarta og æðum í meira en 1.000 tilvikum þar sem búprópión var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu, borið saman við önnur þunglyndislyf.

Í afturskyggjari greiningu á upplýsingum úr alþjóðlegu forvarnarrannsókninni á 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 hjá móður og annarra tegunda hjartagalla eða þegar allir flokkar hjartagalla voru sameinaðir.

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

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum komu engin klínískt marktæk áhrif fram á QTcF-bil eftir 14 daga skömmtun búprópióntaflna með breyttan losunarhraða (450 mg/dag), að stöðugri þéttni, samanborið við lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefin 300 mg búprópiónhýdróklóríð tafla með breyttan losunarhraða einu sinni á dag til inntöku náðist hámarksplasmaþéttni (C_{max}), sem var u.þ.b. 160 ng/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. fimm 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 skömmtun.

Heildaraðgengi búprópións er ekki þekkt en útskilið magn í þvagi sýnir að a.m.k. 87% af búprópiónskammti frásogast.

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

Dreifing

Dreifing búprópións er umfangsmikil, með dreifingarrúmmál sem nemur u.þ.b. 2.000 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 blóðheilapröskuld og fylgju. PET-sneiðmyndir (Positron Emission Tomography) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýna að búprópión fer yfir blóðheilapröskuldinn og binst endurupptökuferju 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 amínóalkóhól-samhverfurnar treóhýdróbúprópión og erýtróhýdróbúprópión. Þau geta verið klínískt mikilvæg þar sem plasmáþéttni þeirra er jafn há eða hærra en plasmáþéttni 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 treóhýdróbúprópións felur hins vegar í sér afoxun karbonylhóps, sem cytókróm P450 ísóensímín taka ekki þátt í (sjá kafla 4.5). Hugsanleg hamlandi áhrif treóhýdróbúprópións og erýtróhýdróbúprópións á cytókróm P450 hafa ekki verið rannsökuð.

Bæði búprópión og hýdroxýbúprópión eru hemlar á CYP2D6-ísóensímið, með K_i -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 hálflangvinna gjöf. Engin merki eru um að búprópión eða hýdroxýbúprópión örvi ensímvirgni hjá sjálfboðaliðum eða sjúklingum sem tekið hafa ráðlagða skammta af búprópiónhýdroklóríði í 10 til 45 daga.

Brotthvarf

Eftir inntöku 200 mg af ^{14}C -merktu búprópióni hjá mönnum fundust 87% af geislavirka skammtinum 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 ^{14}C -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.

Helmingunartími brotthvarfs hýdroxýbúprópións er u.þ.b. 20 klst. Helmingunartímar brotthvarfs treóhýdróbúprópións og erytróhýdróbúprópións eru lengri (37 klst. og 33 klst.) og AUC-gildi við jafnvægi eru 8 og 1,6 sinnum hærra 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 gegnum meltingarveginn og skilist 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 verulega skerta nýrnastarfsemi benda til aukinnar útsetningar fyrir búprópióni og/eða umbrotsefnum þess (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf búprópións og virkra umbrotsefna þess voru ekki tölfræðilega marktækt frábrugðin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skorpulifur í samanburði við heilbrigða einstaklinga þó meiri breytileiki hafi sést 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 hærra (u.þ.b. 30%), miðgildi T_{max} kom fram síðar (u.þ.b. 20 klst.) og meðalhelmingunartímar voru lengri (u.þ.b. 4 sinnum) en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. C_{max} fyrir treóhýdróbúprópión og erytróhýdróbúprópión 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/m² (engar þéttmælingar við útsetningu liggja fyrir) kom aðeins fram svolítill aukning á frávikum í beinagrind (aukin tíðni algengra líffærafræðilegra frávika svo sem viðbótarrifbeins í brjósthóli 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 meðferðarskammtar hjá mönnum valdið m.a. eftirfarandi skammtaháðum einkennum: ósamhæfðum vöðvahreyfingum og krömpum hjá rottum, almennum slappleika, skjálfta og uppköstum 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 ráðlagða hámarksskammta.

Lifrabreytingar sjást í dýratilraunum en þær endurspeglar virkjun lifrarensíma. 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 erfðaefni 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

Hýdroxýprópylsellulósi (353–658 mPa) (E463) (inniheldur kísildíoxíð)

Kísilrunninn örkristallaður sellulósi

Sterínsýra (gerð 50)

Magnesiumsterat

Hreinsað vatn

Fyrsta töfluhúð

Etýlsellulósi (E462)

Hýdroxýprópylsellulósi

Títandíoxíð (E171)

Tríetýlsítrat (E1505)

Önnur töfluhúð

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða

Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir að pakking hefur verið rofin: 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma óopnaða lyfjapakkingu við sérstök hitaskilyrði. Geymið lyfið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka og ljósi. Eftir að pakking hefur verið rofin: Geymið við lægri hita en 25 °C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Töflunum er pakkað í plastglös (HDPE) með innsigliðu plastloki með barnalæsingu (PP loki) með þurrkefni í lokinu.

Pakkingastærðir: glös með 7, 30 og 90 töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/22/074/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. október 2022.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. maí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. september 2023.