

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zyban 150 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 150 mg af búprópíónhýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Hvítar, filmuhúðaðar, tvíkúptar, kringlóttar töflur með áletrunina GX CH7 á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zyban töflur eru ætlaðar, ásamt stuðningsmeðferð, til að aðstoða sjúklinga sem háðir eru nikótíni við að hætta reykingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Mælt er með að meðferð hefjist á meðan sjúklingur reykir ennþá og að viðkomandi velji sér dag til að hætta innan tveggja vikna frá upphafi Zyban-meðferðar, helst í seinni vikunni.

Upphafsskammtur er 150 mg einu sinni á dag, í sex daga. Hann er síðan aukinn á sjöunda degi í 150 mg tvisvar á dag.

Að minnsta kosti 8 klst. þurfa að líða á milli skammta.

Ekki má taka meira en 150 mg í einum skammti og hámarksdagsskammtur er 300 mg.

Svefnleysi er mjög algeng aukaverkun, sem má draga úr með því að forðast að taka Zyban rétt fyrir svefn (að því gefnu að a.m.k. 8 klst. líði milli skammta).

Börn

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá yngri sjúklingum en 18 ára vegna þess að öryggi og virkni lyfsins hafa ekki verið metin hjá þessum aldurshópi.

Aldraðir

Gæta skal varúðar þegar Zyban er gefið öldruðum. Ekki er hægt að útiloka aukið næmi hjá sumum öldruðum einstaklingum. Ráðlagður skammtur fyrir aldraða er 150 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarástærseml

Gæta skal varúðar þegar Zyban er gefið sjúklingum með skerta lifrarástærseml. Vegna aukins breytileika í lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með væga eða nokkra skerðingu á lifrarástærseml er ráðlagður skammtur handa þessum sjúklingum 150 mg einu sinni á dag.

Skert nýrnarástærseml

Gæta skal varúðar þegar Zyban er gefið sjúklingum með skerta nýrnarástærseml. Ráðlagður skammtur er 150 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Zyban á að nota í samræmi við leiðbeiningar um hvernig reykingum skuli hætt.

Læknar eiga að meta ásetning sjúklinga til að hætta reykingum. Lyfjameðferðir til að hætta reykingum eru líklegri til að bera árangur hjá þeim sjúklingum sem eru ákveðnir í að hætta og fá stuðningsmeðferð.

Meðferð á að vara í 7-9 vikur. Ef engin áhrif sjást eftir sjö vikur ber að stöðva meðferð.

Zyban töflur á að gleypa í heilu lagi. Ekki má skipta töflunum, mylja þær eða tryggja vegna þess að það getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum, þar á meðal krömpum (seizures).

Zyban má taka með eða án matar (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Meðferð hætt

Þó ekki sé búist við fráhrarfseinkennum þegar hætt er að taka Zyban, mætti íhuga að hætta í áföngum.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Zyban hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir búpróþíoni eða einhverju hjálparefnanna, sem talin eru upp í kafla 6.1.

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

Sjúklingar með æxli í miðtaugakerfi mega ekki nota Zyban.

Þegar hætta er á fráhrarfi vegna notkunar áfengis eða róandi lyfja (einkum benzóþíazepínsambanda eða skyldra lyfja) má ekki nota Zyban.

Sjúklingar sem greindir hafa verið með lotugræðgi eða lystarstol mega ekki nota Zyban.

Sjúklingar með alvarlega skorpulífur mega ekki nota Zyban.

Ekki má nota Zyban og MAO-hemla samhliða. A.m.k. 14 dagar eiga að líða frá því að meðferð með MAO-hemlum með óafturkræfa verkun lýkur og þar til meðferð með Zyban hefst. Þegar um er að ræða MAO-hemla með afturkræfa verkun nægja 24 klst.

Sjúklingar með sögu um geðhrarfásýki (bipolar disorder) mega ekki nota Zyban vegna þess að það getur valdið geðhæðarlotu (manic episode) á meðan sjúklingarnir eru í geðlægd.

Sjúklingar sem taka önnur lyf sem innihalda búpróþíon mega ekki taka Zyban vegna þess að tíðni krampa er skammtaháð og til að koma í veg fyrir ofskömmun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Krampar

Ekki má nota stærri skammta af Zyban en ráðlagðir eru, vegna þess að aukin hætta virðist vera á krömpum með hækkandi skömmtum af búprópríóni. Við skammtastærðir allt að ráðlögðum hámarksskammti (300 mg af Zyban á dag), er tíðni krampa um það bil 0,1% (1/1000).

Aukin hætta er á krömpum samfara notkun á Zyban þegar áhættuþættir sem leitt geta til lægri krampaþröskuldar eru til staðar. Það má ekki nota Zyban hjá sjúklingum með fyrirbyggjandi áhættuþætti nema að hugsanlegur heilsufarslegur ávinningur af því að hætta reykingum vegi þyngra en hugsanlega aukin hætta á krömpum. Hjá slíkum sjúklingum á að íhuga 150 mg hámarksskammt allan meðferðartímann.

Skoða á alla sjúklinga með tilliti til fyrirbyggjandi áhættuþátta, svo sem:

1. samhliðanotkun annarra lyfja sem vitað er að geti aukið líkur á krömpum (t.d. geðlyf, þunglyndislyf, lyf gegn malaríu, tramadol, teófýllín, sterar til inntöku, kínlónar og slævandi andhistamín). Hjá sjúklingum sem þurfa á slíkum lyfjum að halda þegar þeir taka Zyban, á að íhuga 150 mg hámarksskammt á dag, út meðferðartímann.
2. misnotkunarfengis (sjá einnig kafla 4.3)
3. sögu um höfuðáverka
4. sykursýki, meðhöndlaðri með blóðsykurslækkandi lyfjum eða insúlíni
5. notkun örvaslyfja eða megrunarlyfja

Hætta þarf notkun á Zyban og hún ekki byrjuð aftur hjá sjúklingum sem fá krampa meðan á meðferð stendur.

Milliverkanir (sjá kafla 4.5)

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

Búprópríón hindrar umbrot sem eiga sér stað fyrir tilstilli cýtókróm P450 2D6.

Ráðlegt er að gæta varúðar þegar lyf sem umbrotið er af þessu ensími er gefið samhliða Zyban.

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

Taugageðsjúkdómar

Zyban hamlar endurupptöku noradrenalíns/dópamíns í miðtaugakerfinu. Greint hefur verið frá aukaverkunum, sem tengjast taugakerfi og geðrænum vandamálum (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið sérstaklega frá geðrænum einkennum þ.m.t. geðhæð einkum hjá sjúklingum með þekktu sögu um geðsjúkdóma.

Depurð getur komið fram þegar notkun nikótíns er hætt. Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjaldgæfum tilfellum sjálfsvígshugleiðinga og hegðunar (þar á meðal sjálfsvígstilraunir), hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum.

Einnig hefur verið greint frá þessum einkennum meðan á meðferð með Zyban stendur, sem venjulega koma fram í upphafi meðferðar.

Búprópión hefur ábendingu sem meðferð við þunglyndi í sumum löndum. Safngreining á klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum, með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi og aðra geðsjúkdóma, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og -hegðun þegar þunglyndislyf voru notuð, borið saman við lyfleysu, hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Læknar eiga að vera á varðbergi gegn ofangreindum einkennum hjá sjúklingum sem eru að reyna að hætta reykingum og eiga að ráðleggja þeim í samræmi við það.

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 á búprópióni.

Ofnæmi

Stöðva ber notkun á Zyban 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 Zyban 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. Enn 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 síðbúins ofnæmis. Þessi einkenni geta líkst sermissótt (serum sickness) (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.

Háþrýstingur

Við almenna notkun lyfsins hefur verið greint frá háþrýstingi, stundum alvarlegum (sjá kafla 4.8) sem þurft hefur bráðmeðferð við, hjá sjúklingum sem ýmist hafa tekið búprópión eitt sér eða með nikótínlyfjum. 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 Zyban ef vart verður við marktæka hækkun blóðþrýstings.

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til þess að betri árangur náist við að hætta að reykja með samhliðanotkun Zyban og nikótínlyfja. Hins vegar þarf að gæta varúðar þegar lyfin eru notuð samhliða og fylgjast þarf með því vikulega hvort meðferðin valdi hækkunum blóðþrýstingi. Læknar eiga að kynna sér lyfjaskrártexta fyrir nikótínforðaplástra áður en þeim er ávísað samhliða Zyban.

Brugada heilkenni

Búprópión getur leitt í ljós Brugada heilkenni, sem er mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur í natríumgöngum hjartans með einkennandi breytingum á hjartalínuriti (ST-hækkun og óeðlileg T-bylgja í hægri brjóstleiðslum) sem geta leitt til hjartastopps og/eða skyndidauða. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með Brugada heilkenni eða áhættuþætti eins og fjölskyldusögu um hjartastopp eða skyndidauða.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir - Klínísk reynsla hefur ekki leitt í ljós að aldraðir þoli búprópión á annan hátt en aðrir fullorðnir sjúklingar. Hins vegar er ekki hægt að útiloka aukið næmi aldraðra einstaklinga fyrir lyfinu og þess vegna er ráðlagður skammtur handa þeim 150 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi - Búprópión er umbrotið í lifur, að stórum hluta í virk umbrotsefni, sem eru umbrotin frekar. Ekki sást tölfærðilega marktækur munur á lyfjahvörfum búprópións hjá sjúklingum með væga til talsverða skerðingu á lifrarstarfsemi, í samburði við heilbrigða sjálfboðaliða, en þétni búprópións í plasma var breytilegri hjá sjúklingunum. Því ber að gæta varúðar þegar Zyban er gefið

sjúklingum með væga eða talsverða skerðingu á lifrarstarfsemi. Ráðlagður skammtur fyrir þessa sjúklinga er 150 mg einu sinni á dag.

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

Skert nýrnastarfsemi - Búprópión er skilið út í þvagi, aðallega á formi umbrotsefna. Þess vegna er ráðlagður skammtur handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi 150 mg einu sinni á dag, vegna þess að búprópión og virk umbrotsefni þess geta safnast upp í meiri mæli en venjulegt er (sjá kafla 4.2 og 5.2). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana vegna hækkaðrar þéttni lyfsins og umbrotsefna þess.

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 amfetamínunum. Jákvæð svör á almennt að staðfesta með sértækari aðferð.

Óviðeigandi íkomuleiðir

Zyban 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 Zyban er gefið samhliða serótónínvirku lyfi, svo sem sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín-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 taugakerfinu (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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sjúklingar sem nota lyf sem vitað er að lækka krampaþröskuldinn, eiga ekki að fá Zyban nema að hugsanlegur heilsufarslegur ávinningur af því að hætta reykingum vegi þyngra en hugsanlega aukin hætta á krömpum (sjá kafla 4.4).

Áhrif búprópións á önnur lyf:

Þrátt fyrir að búprópión sé ekki umbrotið af ísóensími CYP2D6, hemur búprópión og hýdroxýbúprópión CYP2D6 ferlið. Við rannsókn á lyfjahvörfum hjá mönnum olli samhliðanotkun heilbrigðra sjálfboðaliða á búprópiónklóríði og desípramíni, sem vitað var að höfðu mikla virkni á ísóensími CYP2D6, tvö til fimmfaldri aukningu á C_{max} og AUC fyrir desípramín. Hindrun CYP2D6 var til staðar í a.m.k 7 daga eftir síðasta skammt búprópiónklóríðs. Hefja á samhliðameðferð, með lyfjum sem að mestum hluta umbrotna fyrir tilstilli ísóensíms CYP2D6 og hafa þröngt lækningabil, með tiltölulega lágum skömmtum. Þetta á m.a. við um ákveðin þunglyndislyf (t.d. desípramín, ímípramín, paroxetín), geðrofslyf (t.d. rísperídon, tíórídazín) betablokka (t.d. metóprólól) og lyf við hjartsláttaróreglu af flokki 1 C (t.d. própafón, flekaíníð). Ef sjúklingi sem notar lyf sem umbrotið er af

CYP2D6 er gefið Zyban, á að íhuga lækkun skammta viðkomandi lyfs. Í slíkum tilfellum ber að íhuga vel áætlaðan ávinning af Zyban-meðferðinni með tilliti til hugsanlegrar áhættu.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand, þegar Zyban er tekið samhliða serótónínvirkum lyfjum svo sem sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín-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 cítalópram umbroti ekki aðallega fyrir tilstilli CYP2D6, kom í einni rannsókn fram 30% hækkun á C_{max} og 40% aukning á AUC fyrir cítalópram.

Samhliðagjöf 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 að fylgjast skal með sjúklingum vegna mögulegrar eiturvekunar digoxíns.

Áhrif annarra lyfja á búprópión:

Búprópión umbrotnar 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. CYP2B6-hvarfefni: cýklófosfamíð, ísófosfamíð, og CYP2B6-hemlar: orfenadrín, tíklópídín, klópídógrei) getur því valdið hærri plasmabéttni búprópións og lægri béttni virka umbrotsefnisins hýdroxýbúprópións. Klínískar afleiðingar þessarar hömlunar á umbrotum búprópións fyrir tilstilli CYP2B6-ensíms og þeirrar breytingar á hlutfalli búprópións-hýdroxýbúprópións sem hún hefur í för með sér, eru enn óþekktar.

Vegna þess að búprópión er að stórum hluta umbrotið, þarf að gæta varúðar þegar það er notað samhliða lyfjum sem virkja umbrot (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rítónavír, efavírenz) eða lyfjum sem 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 tvær vikur, u.þ.b. 55% minnkun á útsetningu fyrir búprópióni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Sjúklingar sem fá eitthvert þessara lyfja með búprópióni gætu þurft aukna skammta af búprópióni en ekki á að fara upp fyrir hæsta ráðlagða skammt.

Nikótínforðaplástrar höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf búprópións og umbrotsefna þess.

Aðrar milliverkanir:

Reykingum fylgir aukin CYP1A2-virkni. Eftir að reykingum er hætt getur dregið úr úthreinsun þeirra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms. Þetta getur leitt til hækkaðrar béttni þessara lyfja. Þetta getur einkum haft þýðingu fyrir lyf sem aðallega eru umbrotin af CYP1A2 og hafa lækningagildi á þröngu þéttisviði (t.d. teófýllín, takrín, klózapín).

Klínískar afleiðingar þess að hætta að reykja á önnur lyf sem aðallega eru umbrotin af CYP1A2 (t.d. ímípramín, ólanzapín, klómípramín og flúvoxamín) eru ekki þekktar. Þar að auki benda takmarkaðar upplýsingar til að reykingar geti einnig aukið umbrot flekaíníðs og pentazókíns.

Gæta þarf varúðar þegar Zyban er gefið sjúklingum sem samhliða fá annaðhvort levódópa eða amantadín. Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til hærri tíðni aukaverkana (t.d. ógleði, uppköst, og einkenni geðsjúkdóma – 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 alkahóls hefur mjög sjaldan verið greint frá aukaverkunum, sem tengjast taugakerfi og geðrænum vandamálum eða minnkuðu áfengisþoli hjá sjúklingum sem neyta áfengis meðan á Zyban meðferð stendur. Neyslu áfengis skal stillt í hóf eða forðast meðan á Zyban meðferð stendur.

Vegna þess að MAO hemlar af flokki A og B örva einnig katekólámín-ferlin, á annan hátt en búprópión, má ekki nota búprópión og MAO hemla samhliða (sjá kafla 4.3) vegna þess að samhliðanotkun þeirra eykur líkurnar á aukaverkunum. Að minnsta kosti 14 dagar eiga að líða frá því notkun MAO hemla með óafturkræfa verkun lýkur þar til meðferð með Zyban hefst. Ef um er að ræða MAO hemla með afturkræfa verkun er 24 klst. tímabil nægjanlegt.

Rannsóknir gefa til kynna að útsetning fyrir búprópióni geti aukist þegar búprópión forðatöflur eru teknar með fituríkri máltíð (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í nokkrum faraldsfræðilegum rannsóknum á útkomum meðgöngu eftir útsetningu móður fyrir búprópióni 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 eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki á að nota Zyban á meðgöngu. Hvetja á þungaðar konur til að hætta að reykja án lyfjameðferðar.

Brjóstgjöf

Búprópión og umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólki. Við ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hætta meðferð með Zyban skal tekið tillit til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings móðurinnar af meðferð með Zyban.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif búprópións 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 búprópión haft áhrif á aðgerðir sem krefjast dómgreindar eða athygli eða hreyfistjórnunar. Einnig hefur verið greint frá því að Zyban hafi valdið svima eða ringli. Sjúklingar þurfa því að gæta varúðar við akstur eða stjórnun véla þar til að þeir eru vissir um að Zyban skerði ekki hæfni þeirra.

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi tafla veitir upplýsingar um aukaverkanir sem klínísk reynsla er af. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Mikilvægt er að athuga að níkotínfráhrvarfseinkenni (t.d. óróleiki, svefnleysi, skjálfti, svitakóf) koma oft fram þegar fólk hættir að reykja. Sum þessara einkenna greinast einnig sem aukaverkanir af völdum Zyban.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir eftirfarandi tíðniflokkum; mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); örsjaldan koma 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
	Mjög sjaldgæfar	Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisbjúgur (angioedema), andþrengsli/berkjukrampi og ofnæmislost. Liðverkir, vöðvaverkir og hiti hafa einnig komið fram í tengslum við útbrot og önnur einkenni sem benda til síðbúins ofnæmis. Þessi einkenni geta líkst sermissótt (serum sickness).
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Lystarleysi
	Mjög sjaldgæfar	Truflun á blóðsykri
	Tíðni ekki þekkt	Blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi (sjá kafla 4.2)
	Algengar	Þunglyndi, (sjá kafla 4.4) æsingur, kvíði
	Sjaldgæfar	Rugl
	Mjög sjaldgæfar	Píringur, óvild, ofskynjanir, sjálfshvarf, óeðlilegir draumar þ.m.t. martraðir
	Örsjaldan koma fyrir	Ranghugmyndir, tortryggni, eirðarleysi, árásargirni
	Tíðni ekki þekkt	Sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígshögðun***, geðrof, stam, felmturskast
Taugakerfi	Algengar	Skjálfti, skert einbeiting, höfuðverkur, svimi, truflað bragðskyn
	Mjög sjaldgæfar	Krampaflog** (sjá hér að neðan), trufluð vöðvaspenna, ósamhæfing vöðvahreyfinga, Parkinsons einkenni, truflun á stjórnun hreyfinga, minnisskerðing, breytt húðskyn, yfirlíð
	Tíðni ekki þekkt	Serótónínheilkenni****
Augu	Sjaldgæfar	Sjóntruflanir
Eyru og vöfundarhús	Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	Hraðtaktur
	Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttarónot
Æðar	Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur (stundum alvarlegur), roði
	Mjög sjaldgæfar	Æðaútvíkkun, réttstöðuþrýstingsfall
Meltingarfæri	Algengar	Munnþurrkur, meltingartruflanir þ.m.t. ógleði og uppköst, kviðverkir, hægðatregða
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar	Hækkuð lifrarendím, gula, lifrabólga

Húð og undirhúð*	Algengar	Útbrot, kláði, svitamyndun
	Mjög sjaldgæfar	Einnig hefur verið greint frá regnbogaroðasótt (erythema multiforme) og Stevens Johnson heilkenni. Versnun psoriasis
	Koma örsjaldan fyrir	Hárleysi (alopecia)
	Tíðni ekki þekkt	Versnun á heilkenni rauðra úlfa, húðhelluroði, bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis)
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög sjaldgæfar	Kippir
Nýru og þvagfæri	Mjög sjaldgæfar	Aukin tíðni þvagláta og/eða þvagteppa
	Koma örsjaldan fyrir	Þvagleki
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið	Algengar	Hiti
	Sjaldgæfar	Verkur fyrir brjósti, máttleysi

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

** Tíðni krampafloga er um það bil 0,1% (1/1000). Algengastur er þankippakrampi (tonic-clonic seizure) og stundum verður vart við rugl og minnisleysi að þeim loknum (sjá kafla 4.4).

*** Tilvik um sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígshegðun hafa verið tilkynnt meðan á meðferð með búpróþíóni stendur (sjá kafla 4.4).

**** Serótónínheilkenni getur komið fram sem afleiðing milliverkunar búpróþíóns við serótónínvirk lyf svo sem sértæka serótónín-endurupptökuhempla (SSRI) eða serótónín-noradrenálín-endurupptökuhempla (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 hærra 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 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 serótónínheilkenni.

Meðferð: Í tilfalli ofskömmunar er innlögn á sjúkrahús ráðlögð. Fylgjast á með hjartalínuriti og lífsmörkum.

Tryggið loftveg, súrefnisstreymi og öndun. Mælt er með notkun lyfjakola. Ekkert sérstakt mótefni gegn búpróþíóni 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

Búprópión er sérhæfður hemill á endurupptöku katekolamína (noradrenalíns og dópamíns) en hefur hverfandi áhrif á endurupptöku indólamína (seretóníns) og hemur ekki mónóamínóoxídasa. Ekki er vitað á hvaða hátt búprópión hjálpar fólki að hætta að reykja en það er talið stafa af áhrifum á noradrenvirka viðtaka og/eða dópamínviðtaka.

Öryggi

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar tóku inn 150 mg búprópiónklóríðtöflur náðist hámarksplasmaþéttni, (C_{max}) sem var u.þ.b. 100 nanóg/ml, innan 2,5-3 klst. AUC og C_{max} gildi fyrir búprópión og virk umbrotsefni þess, hýdroxybúprópión og treóhýdróbúprópión vaxa í réttu hlutfalli við skammta, þegar stakir skammtar liggja á bilinu 50-200 mg og við endurtekna skammta á bilinu 300-450 mg/dag. C_{max} og AUC gildi fyrir hýdroxybúprópión eru u.þ.b. 3 og 14 sinnum hærri en samsvarandi gildi fyrir búprópión. C_{max} fyrir treóhýdróbúprópión er sambærilegt við C_{max} fyrir búprópión en AUC fyrir treóhýdróbúprópión er u.þ.b. 5 sinnum stærra en fyrir búprópión. Hámarksþéttni hýdroxybúprópións og treóhýdróbúprópións næst u.þ.b. 6 klst. eftir inngjöf staks skammts af búprópión. Ekki er hægt að manganreina þéttni erytróhýdróbúprópións (samhverfu treóhýdróbúprópións, sem líka er virkt) eftir stakan búprópiónskammt.

C_{max} fyrir búprópión eftir endurtekna skammta 150 mg tvisvar á dag, er sambærilegt við samsvarandi gildi eftir stakan skammt. C_{max} gildi fyrir hýdroxybúprópión og treóhýdróbúprópión eru hærri (u.þ.b. 4 og 7 sinnum) við stöðuga þéttni (steady state) en eftir stakan skammt. Þéttni erytróhýdróbúprópións er sambærileg við stöðuga þéttni búprópións. Stöðug þéttni búprópións og umbrotsefna þess næst innan 5-8 daga. Aðgengi búprópións er ekki þekkt en útskilið magn í þvagi bendir til þess að a.m.k. 87% af búprópiónskammti frásogist.

Tvær rannsóknir með búprópión 150 mg forðatöflum hjá heilbrigðum einstaklingum, gefa til kynna að útsetning (exposure) fyrir búprópióni geti aukist þegar Zyban töflur eru teknar með fæðu. Þegar

búprópíón var tekið eftir fituríkan morgunverð hækkaði hámarksþéttni þess (C_{max}) um 11% og 35% í rannsóknunum tveimur, á meðan heildarþéttni búprópíóns (AUC) jókst um 16% og 19%.

Dreifing

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

Búprópíón, hýdroxybúprópíón og treóhýdróbúprópíón bindast próteinum í nokkrum mæli (84%, 77% og 42%).

Búprópíón og virk umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá konum. Dýratilraunir sýna að búprópíón og virk umbrotsefni þess fara yfir blóðheilapröskuld og fylgju.

Umbrot

Hjá mönnum er búprópíónat að stórum hluta umbrotið. Þrjú umbrotsefni með lyfjafræðilega verkun hafa verið greind í plasma; hýdroxybúprópíón og amínóalkahól-samhverfurnar treóhýdróbúprópíón og erytróhýdróbúprópíón. Þau geta verið klínískt mikilvæg þar sem plasmáþéttni þeirra er jafn há eða hærri en plasmáþéttni búprópíóns. Virku umbrotsefni umbrotna frekar í óvirk umbrotsefni (sem sum hver hafa ekki verið greind en gætu verið tengd öðrum efnum) og eru skilin út í þvagi.

In vitro rannsóknir benda til þess að búprópíón sé umbrotið í aðalumbrotsefnið hýdroxybúprópíón að mestu leyti fyrir tilstuðlan CYP2B6, á meðan CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 koma lítið við sögu. Cýtókróm P450 tekur ekki þátt í myndun treóhýdróbúprópíóns (sjá kafla 4.5).

Ekki hafa verið rannsökuð hugsanleg hamlandi áhrif treóhýdróbúprópíóns og erytróhýdróbúprópíóns á cýtókróm P450.

Bæði búprópíón og hýdroxybúprópíón eru hemlar á CYP2D67-ísóensímið með K_i -gildi annars vegar 21 og hins vegar 13,3 μM (sjá kafla 4.5).

Eftir inntöku á stökum 150 mg skammti af búprópíóni greindist ekki munur á hámarksþéttni (C_{max}), helmingunartíma, tímanum sem leið þar til C_{max} náðist (T_{max}), flatarmáli undir blóðþéttni-tímaferlinu (AUC) eða úthreinsun fyrir búprópíón og aðalumbrotsefni þess, annars vegar hjá fólki sem reykti og hins vegar fólki sem ekki reykti.

Sýnt hefur verið fram á að búprópíón eykur eigin umbrot í tilraunadýrum eftir langvinna inngjöf. Engin merki eru um að búprópíón eða hýdroxybúprópíón auki ensímvirkni hjá sjálfboðaliðum eða sjúklingum sem tekið hafa ráðlagða skammta af búprópíónklóríði í 10 til 45 daga.

Brotthvarf

Eftir inntöku 200 mg af ^{14}C -merktu búprópíóni hjá mönnum fundust 87% af gefnum skammti í þvagi og 10% í hægðum. Sá hluti búprópíóns sem var skilinn út óbreyttur var aðeins 0,5%. Þessari niðurstöðu ber saman við hið umfangsmikla umbrot á búprópíóni. Minna en 10% af þessum ^{14}C -skammti fannst í þvagi sem virk umbrotsefni.

Meðalplasmaúthreinsun er u.þ.b. 200 l/klst. eftir inntöku og helmingunartími búprópíóns er u.þ.b. 20 klst.

Brotthvarfshelmingunartími hýdroxybúprópíóns er u.þ.b. 20 klst. Brotthvarfshelmingunartímar treóhýdróbúprópíóns og erytróhýdróbúprópíóns eru lengri (37 klst. og 33 klst.).

Sérstakir sjúklingahópar:

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf búprópíóns 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 búpróþíoni og/eða umbrotsefnum þess (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf búpróþíons og virkra umbrotsefna þess voru ekki tölfræðilega marktækt frábrugðin hjá sjúklingum með væga til talsverða skerðingu á lifrarstarfsemi í samanburði við heilbrigða einstaklinga en meiri breytileiki sást hjá sjúklingahópnum (sjá kafla 4.4). Umtalsverð aukning á C_{max} og AUC fyrir búpróþíon greindist hjá sjúklingum með slæma 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 hýdroxýbúpróþíon 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 treóhýdrobúpróþíon og eryþróhýdrobúpróþíon var yfirleitt lægra (u.þ.b. 30%), meðalgildi 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 lyfjahlvörfum hjá öldruðum hafa sýnt mismunandi niðurstöður. Rannsókn á stökum skömmtum sýndi að lyfjahlvörf búpróþíons og umbrotsefna þess eru ekki öðruvísi hjá öldruðum en hjá yngra fullorðnu fólki. Önnur rannsókn á lyfjahlvörfum, með stökum og endurteknum skömmtum, hefur gefið til kynna að uppsöfnun búpróþíons 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).

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 kanínum 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 frávíka svo sem viðbótarrifbeins í brjóstholi og tafinni beinmyndun í kjúkum). Einnig var greint frá minnkun fósturþyngdar hjá kanínum við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður.

Í dýratilraunum hafa búpróþíonskammtar 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. Vegna þess að hjá dýrum er ensímvakning en ekki hjá mönnum, var þéttni lyfsins sambærileg eða hærri en þéttni lyfsins hjá mönnum eftir hæstu ráðlagða skammta.

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

Rannsóknir benda til þess að búpróþíon sé vægur stökkbreytivaldur í bakteríum, en ekki hjá spendýrum og því þarf ekki að hafa áhyggjur af erfðafræðilegum breytingum 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

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Cýsteínhýdróklóríðeinhýdrat
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)
Carnauba vax

Prentblek

Svart járnnoxíð (E172)
Hýprómellósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaöskjur með barnheldum álþynnum (Pa-ál-PVC/ pappír - ál).
30, 40, 50, 60 eða 100 töflur í hverri pakkningu. Hver þynna inniheldur 10 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Delta Park 37
2665 Vallensbæk Strand
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/00/006/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. maí 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. janúar 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

17. apríl 2024..