1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elontril 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Elontril 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

150 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 150 mg Bupropionhydrochlorid.

300 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 300 mg Bupropionhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

150 mg Tablette
Cremefarbene bis blassgelbe runde Tablette, die auf einer Seite mit „GS 5FV 150“ in schwarzer Tinte bedruckt ist und auf der anderen Seite unbedruckt ist.

300 mg Tablette
Cremefarbene bis blassgelbe runde Tablette, die auf einer Seite mit „GS 5YZ 300“ in schwarzer Tinte bedruckt ist und auf der anderen Seite unbedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elontril ist angezeigt zur Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg einmal täglich. Eine optimale Dosis wurde in klinischen Studien nicht ermittelt. Zeigt sich nach vierwöchiger Behandlung mit 150 mg keine Besserung, kann die Dosis auf 300 mg einmal täglich gesteigert werden. Zwischen den aufeinander folgenden Einzeldosen muss eine Zeitspanne von mindestens 24 Stunden liegen.

Der Wirkungseintritt von Bupropion wurde 14 Tage nach Therapiebeginn festgestellt. Wie bei allen Antidepressiva zeigt sich die volle antidepressive Wirkung von Elontril möglicherweise erst nach mehrwöchiger Behandlung.

Patienten mit Depressionen sollten für einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.

Schlaflosigkeit ist eine sehr häufige Nebenwirkung, die oft vorübergehend auftritt. Das Auftreten von Schlaflosigkeit kann vermindert werden, indem eine Einnahme vor dem Schlafengehen vermieden wird (vorausgesetzt, es liegen mindestens 24 Stunden zwischen den Einzeldosen).

– **Umstellung von Patienten, die Bupropion-Retardtabletten zur Depressionsbehandlung einnehmen:**

Bei der Umstellung von Bupropion-Retardtabletten, die zweimal täglich eingenommen werden, auf Elontril Tabletten sollte die Tagesgesamtdosis nach Möglichkeit beibehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Elontril ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elontril bei Patienten unter 18 Jahren sind nicht belegt.

Ältere Personen

Die Wirksamkeit wurde bei älteren Personen nicht eindeutig gezeigt. In einer klinischen Studie wurden ältere Personen mit dem gleichen Dosierungsschema behandelt wie im Abschnitt „Erwachsene“ beschrieben. Eine erhöhte Empfindlichkeit kann bei einigen älteren Personen nicht ausgeschlossen werden.

Leberfunktionsstörung

Elontril muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der erhöhten pharmakokinetischen Variabilität bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung beträgt die empfohlene Dosierung für diese Patienten 150 mg einmal täglich.

Nierenfunktionsstörung

Die empfohlene Dosis für diese Patienten beträgt 150 mg einmal täglich, da sich Bupropion und dessen aktive Metaboliten bei diesen Patienten in größerem Ausmaß als gewöhnlich anreichern können (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Elontril Tabletten sollen im Ganzen geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden, da dies zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen einschließlich Krampfanfällen führen kann.

Elontril Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Absetzen der Behandlung

Obwohl in klinischen Studien mit Elontril Absetzsymptome, die eher spontan als systematisch erfasst wurden, nicht beobachtet wurden, kann eine ausschleichende Therapie in Betracht gezogen werden. Bupropion hemmt selektiv die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen. Ein Rebound-Effekt oder Absetzsymptome können daher nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Elontril ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Elontril ist bei Patienten kontraindiziert, die ein anderes Bupropion-haltiges Arzneimittel einnehmen, da das Auftreten von Krampfanfällen (epileptischen Anfällen) dosisabhängig ist und um eine Überdosierung zu vermeiden.

Elontril ist bei Patienten kontraindiziert, die derzeit an Krampfanfällen (epileptischen Anfällen) leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben.

Elontril ist kontraindiziert bei Patienten mit einem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS).

Elontril ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeinem anderen Arzneimittel durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel).

Die Anwendung von Elontril ist bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose kontraindiziert.

Die Anwendung von Elontril ist bei Patienten kontraindiziert, die derzeit an Bulimie oder Anorexia nervosa leiden oder bei denen eine dieser Erkrankungen in der Vergangenheit diagnostiziert wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Elontril und Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmern oder MAOIs) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Elontril müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Krampfanfälle

Die empfohlene Dosis von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollte nicht überschritten werden, da Bupropion mit einem dosisabhängigen Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen verbunden ist. Die Gesamtinzidenz von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung betrug in klinischen Studien bei Dosen bis zu 450 mg/Tag ungefähr 0,1 %.

Es besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei Anwendung von Elontril Krampfanfälle auftreten, wenn prädisponierende Risikofaktoren vorliegen, die die Krampfschwelle herabsetzen. Daher sollte Elontril bei Patienten mit einem oder mehreren prädisponierenden Faktoren für die Herabsetzung der Krampfschwelle mit Vorsicht angewendet werden.

Alle Patienten sollten auf mögliche prädisponierende Faktoren hin untersucht werden, dazu gehören:

- Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antipsychotika, Antidepressiva, Antimalariamittel, Tramadol, Theophyllin, systemische Steroide, Chinolone und sedierende Antihistaminika)
- Alkoholmissbrauch (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Anamnese eines Schädel-Hirn-Traumas
- Diabetes, der mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin behandelt wird
- Behandlung mit Stimulantien oder Appetitzüglern

Patienten, die während der Behandlung mit Elontril einen Krampfanfall erleiden, müssen Elontril absetzen und dürfen die Behandlung nicht wieder aufnehmen.

Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen können die Plasmaspiegel von Bupropion oder seiner Metaboliten verändert werden, wodurch das Potenzial für Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle) möglicherweise erhöht wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Bupropion gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, welche die Metabolisierung von Bupropion induzieren oder hemmen können.

Bupropion hemmt die Metabolisierung über das Cytochrom P450-Isoenzym 2D6. Vorsicht ist geboten, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die über dieses Enzym metabolisiert werden.

In der Literatur wurde gezeigt, dass Arzneimittel, die das Cytochrom P450-Isoenzym 2D6 hemmen, zu reduzierten Konzentrationen von Endoxifen, dem aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen können. Daher sollte die Anwendung von Bupropion, welches ein CYP2D6-Inhibitor ist, während einer Behandlung mit Tamoxifen, wann immer möglich, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Neuropsychiatrische Störungen

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Es sollte beachtet werden, dass das Auftreten einiger neuropsychiatrischer Symptome entweder in Zusammenhang mit der zu Grunde liegenden Erkrankung oder mit der medikamentösen Behandlung stehen kann (siehe „Neuropsychiatrische Symptome einschließlich manischer Episoden und bipolarer Störungen“ im Text unterhalb und Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die das Auftreten von Suizidgedanken und suizidales Verhalten zeigen, sollte ein Wechsel des therapeutischen Regimes oder auch die Möglichkeit des Absetzens des Arzneimittels in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Symptome schwerwiegend sind, plötzlich auftreten oder bisher beim Patienten nicht aufgetreten sind.

Neuropsychiatrische Symptome einschließlich manischer Episoden und bipolarer Störungen

Es wurden neuropsychiatrische Symptome gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere wurde eine psychotische und manische Symptomatik beobachtet, die vorwiegend bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte auftrat. Darüber hinaus kann eine Episode einer Major Depression die erste Manifestation einer bipolaren Störung sein. Es wird allgemein angenommen (ist allerdings noch nicht mit kontrollierten Studien nachgewiesen), dass die Behandlung einer solchen Episode allein mit einem Antidepressivum die Wahrscheinlichkeit für ein beschleunigtes Auftreten einer gemischten/manischen Episode bei Patienten erhöht, bei denen das Risiko für das Auftreten einer bipolaren Störung besteht. Begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Bupropion in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren bei Patienten mit einer bipolaren Störung in der Vorgeschichte lassen vermuten, dass die Rate von Übergängen zur Manie („Switch“-Rate) gering ist. Vor der Einleitung einer Therapie mit einem Antidepressivum sollten die Patienten angemessen untersucht werden, um festzustellen, ob ein Risiko für das Auftreten einer bipolaren Störung besteht. Eine solche Untersuchung sollte eine genaue psychiatrische Anamnese beinhalten, einschließlich der Familienanamnese im Hinblick auf Suizide, bipolare Störungen und Depressionen.

Tierdaten ergeben einen Hinweis auf ein Missbrauchspotenzial. Studien zum Missbrauchspotenzial beim Menschen und umfangreiche klinische Erfahrung zeigen jedoch, dass Bupropion ein geringes Missbrauchspotenzial hat.

Klinische Erfahrungen mit Bupropion bei Patienten, die sich einer Elektrokrampftherapie (EKT) unterzogen, sind begrenzt. Bei der Behandlung von Patienten, die Bupropion einnehmen und sich gleichzeitig einer EKT unterziehen, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeit

Elontril muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn bei Patienten während der Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt. Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die Symptome nach Absetzen von Elontril weiter fortschreiten oder rezidivieren können; eine symptomatische Behandlung sollte deshalb über einen ausreichenden Zeitraum (mindestens eine Woche) sichergestellt sein. Zu den typischen Symptomen zählen Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria oder Brustschmerzen, schwerwiegendere Reaktionen können jedoch auch Angioödem, Dyspnoe/Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock und Erythema multiforme umfassen. Arthralgie, Myalgie und Fieber wurden ebenfalls in Verbindung mit Hautausschlag und anderen Symptomen beobachtet, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Absetzen von Bupropion und dem Beginn einer Behandlung mit Antihistaminika oder Kortikosteroiden und verschwanden nach einiger Zeit ganz.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Bupropion berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Bupropion sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der Einnahme von Bupropion eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, AGEP oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Bupropion bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder begonnen werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zur Verwendung von Bupropion bei der Behandlung von Depressionen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung dieser Patienten. In Studien zur Raucherentwöhnung wurde Bupropion allerdings von Patienten mit ischämischer Herz-Kreislauf-Erkrankung im Allgemeinen gut vertragen (siehe Abschnitt 5.1).

Blutdruck

Es wurde gezeigt, dass Bupropion bei nicht-depressiven Patienten mit Hypertonie Grad I keinen signifikanten Blutdruckanstieg verursacht. Aus der klinischen Anwendung liegen jedoch Berichte über Blutdruckerhöhung vor, die in einigen Fällen schwerwiegend waren (siehe Abschnitt 4.8) und eine sofortige Behandlung erforderten. Dies wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehendem Bluthochdruck beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung sollte der Ausgangswert des Blutdrucks bestimmt und

anschließend kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie. Bei einem klinisch signifikanten Blutdruckanstieg sollte das Absetzen von Elontril in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion und einem System zur transdermalen Nikotinapplikation kann zu einem Blutdruckanstieg führen.

Brugada-Syndrom

Bupropion kann das Brugada-Syndrom, eine seltene Erbkrankheit des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen EKG-Änderungen (ST-Streckenhebung und anomale T-Wellen in der rechten Brustwandableitung), demaskieren, welches zum Herzstillstand und/oder plötzlichen Tod führen kann. Bei Patienten mit dem Brugada-Syndrom oder Risikofaktoren wie einer familiären Vorgeschichte mit Herzstillstand oder plötzlichem Tod ist Vorsicht geboten.

Bestimmte Patientengruppen

Kinder und Jugendliche – Bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Erkrankung (Major Depression) und anderen psychiatrischen Erkrankungen ist die Behandlung mit Antidepressiva mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten verbunden.

Leberfunktionsstörung – Bupropion wird extensiv in der Leber zu seinen aktiven Metaboliten verstoffwechselt, die weiter metabolisiert werden. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Bupropion bei Patienten mit einer milden bis mittelschweren Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet, aber die Bupropionplasmaspiegel zeigten eine höhere Variabilität zwischen den einzelnen Patienten. Daher muss Elontril mit Vorsicht bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patienten mit einer Leberfunktionsstörung müssen engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen (z. B. Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Krampfanfälle) überwacht werden, die auf hohe Wirkstoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können.

Nierenfunktionsstörung – Bupropion wird hauptsächlich in Form seiner Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Daher können Bupropion und seine wirksamen Metaboliten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in einem größeren Ausmaß als gewöhnlich akkumulieren. Der Patient muss engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen (z. B. Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Krampfanfälle) überwacht werden, die auf hohe Wirkstoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Personen – Die Wirksamkeit wurde bei älteren Personen nicht eindeutig gezeigt. In einer klinischen Studie wurden ältere Personen mit dem gleichen Dosierungsschema behandelt wie Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2 unter „Erwachsene“ und Abschnitt 5.2). Eine erhöhte Empfindlichkeit kann bei einigen älteren Personen nicht ausgeschlossen werden.

Beeinflussung von Urinuntersuchungen

Da Bupropion eine Amphetamin-ähnliche chemische Struktur aufweist, beeinflusst es die Untersuchungsmethode, die in einigen Urindrogenschnelltests verwendet wird. Dies kann, insbesondere für Amphetamine, zu falsch positiven Resultaten führen. Ein positives Ergebnis sollte normalerweise durch eine spezifischere Methode bestätigt werden.

Unsachgemäße Verabreichungswege

Elontril ist ausschließlich zur oralen Anwendung vorgesehen. Die Inhalation von zerkleinerten Tabletten oder die Injektion von gelöstem Bupropion wurde berichtet und kann zu einer raschen Freisetzung, schnelleren Resorption und einer möglichen Überdosierung führen. Krampfanfälle und/oder Todesfälle wurden berichtet, wenn Bupropion intranasal oder mittels parenteraler Injektion verabreicht wurde.

Serotoninsyndrom

Nach Markteinführung gab es Berichte über das Serotoninsyndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei gleichzeitiger Verabreichung von Elontril mit einem serotonergen Wirkstoff, wie den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhungen.

Das Serotoninsyndrom kann Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Auffälligkeiten (z. B. Hyperreflexie, mangelnde Koordination, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) einschließen. Bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom ist je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hemmstoffe der Monoaminooxidase A und B verstärken über einen anderen Mechanismus als Bupropion auch die katecholaminergen Stoffwechselwege. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Elontril und Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da ein erhöhtes Potenzial für Nebenwirkungen durch deren Kombination besteht. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Elontril müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend.

Wirkung von Bupropion auf andere Arzneimittel

Obwohl Bupropion nicht über das Isoenzym CYP2D6 metabolisiert wird, hemmen Bupropion und sein Hauptmetabolit Hydroxybupropion den CYP2D6-Stoffwechselweg. Die gleichzeitige Verabreichung von Bupropion und Desipramin an gesunde Probanden, von denen bekannt war, dass sie relativ rasche CYP2D6-Metabolisierer sind, führte zu einem hohen (2- bis 5fachen) Anstieg der C_{max} und der AUC von Desipramin. Die Hemmung von CYP2D6 hielt für mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis Bupropion an.

Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, soll in deren unterem Dosierungsbereich begonnen werden. Dazu gehören bestimmte Antidepressiva (z. B. Desipramin, Imipramin), Antipsychotika (z. B. Risperidon, Thioridazin), Betablocker (z. B. Metoprolol), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) und Typ-1C-Antiarrhythmika (z. B. Propafenon, Flecainid). Wenn Elontril zusätzlich zu einer Behandlung angewendet wird, bei der der Patient bereits ein solches Arzneimittel erhält, muss eine Reduktion der Dosierung des bereits angewendeten Arzneimittels in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen muss der zu erwartende Nutzen einer Behandlung mit Elontril sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewägt werden.

Nach Markteinführung gab es Berichte über das Serotoninsyndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei gleichzeitiger Verabreichung von Elontril mit einem serotonergen Wirkstoff, wie den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die eine metabolische Aktivierung durch CYP2D6 benötigen, um zu wirken (z. B. Tamoxifen), können eine verringerte Wirksamkeit haben, wenn sie zusammen mit CYP2D6-Inhibitoren, wie z. B. Bupropion, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl Citalopram (ein SSRI) nicht in erster Linie über CYP2D6 metabolisiert wird, führte Bupropion in einer Studie zu einem Anstieg der C_{max}- und AUC-Werte von Citalopram um 30 % beziehungsweise um 40 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin mit Bupropion kann die Digoxinspiegel senken. Basierend auf einem studienübergreifenden Vergleich, war bei gesunden Freiwilligen die Digoxin AUC 0 – 24 Stunden herabgesetzt und die renale Clearance erhöht. Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die Digoxinspiegel bei Absetzen von Bupropion wieder ansteigen können und der Patient sollte im Hinblick auf eine mögliche Digoxintoxizität überwacht werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Bupropion

Bupropion wird vor allem über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6 (CYP2B6) zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Gleichzeitige Anwendung von

Arzneimitteln, die die Metabolisierung von Bupropion über das CYP-Isoenzym 2B6 beeinflussen können (beispielsweise CYP2B6-Substrate: Cyclophosphamid, Ifosfamid und CYP2B6-Inhibitoren: Orphenadrin, Ticlopidin, Clopidogrel), kann erhöhte Bupropion-Plasmaspiegel und niedrigere Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten Hydroxybupropion zur Folge haben. Die klinischen Folgen der Hemmung der Metabolisierung von Bupropion über das CYP2B6-Enzym und die daraus folgenden Änderungen im Verhältnis der Bupropion/Hydroxybupropion-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.

Da Bupropion extensiv metabolisiert wird, ist Vorsicht angezeigt, wenn Bupropion gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie die Metabolisierung induzieren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Ritonavir, Efavirenz) oder hemmen (z. B. Valproat), da diese möglicherweise die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion beeinflussen.

In einer Reihe von Studien an gesunden Probanden verringerten Ritonavir (100 mg zweimal täglich oder 600 mg zweimal täglich) oder Ritonavir 100 mg plus Lopinavir 400 mg zweimal täglich die verfügbare Konzentration von Bupropion und seinen Hauptmetaboliten dosisabhängig um etwa 20 bis 80 % (siehe Abschnitt 5.2). Ebenso verringerten 600 mg Efavirenz einmal täglich über zwei Wochen die verfügbare Konzentration von Bupropion bei gesunden Probanden um ungefähr 55 %. Die klinischen Folgen der verringerten verfügbaren Konzentration sind unklar, können aber eine verminderte Wirksamkeit in der Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung umfassen. Patienten, die eines dieser Arzneimittel einnehmen, können höhere Dosen an Bupropion benötigen; die empfohlene Höchstdosis von Bupropion sollte jedoch nicht überschritten werden.

Weitere Informationen zu Wechselwirkungen

Die Anwendung von Elontril bei Patienten, die gleichzeitig entweder Levodopa oder Amantadin erhalten, muss mit Vorsicht erfolgen. Begrenzte klinische Daten lassen auf eine höhere Inzidenz von unerwünschten Wirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen und neuropsychiatrische Auffälligkeiten – siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten schließen, die Bupropion gleichzeitig mit entweder Levodopa oder Amantadin erhalten.

Obwohl klinische Daten eine pharmakokinetische Wechselwirkung von Bupropion und Alkohol nicht erkennen lassen, gab es seltene Berichte über neuropsychiatrische Nebenwirkungen oder eine verminderte Alkoholtoleranz bei Patienten, die während der Behandlung mit Bupropion Alkohol zu sich nahmen. Der Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Elontril auf ein Minimum beschränkt oder vermieden werden.

Pharmakokinetische Studien zu Bupropion und gleichzeitig angewendeten Benzodiazepinen wurden bisher nicht durchgeführt. *In vitro*-Stoffwechselwege lassen auf keine derartige Wechselwirkung schließen. Nach der gleichzeitigen Anwendung von Bupropion und Diazepam an gesunden Probanden war die Sedierung geringer als nach der Anwendung von Diazepam allein.

Die Kombination von Bupropion und Antidepressiva (mit Ausnahme von Desipramin und Citalopram), Benzodiazepinen (mit Ausnahme von Diazepam) oder Neuroleptika wurde bisher nicht systematisch untersucht. Auch die klinischen Erfahrungen einer Kombination mit Johanniskraut sind begrenzt.

Die gleichzeitige Anwendung von Elontril und einem System zur transdermalen Nikotinapplikation kann zu einem Blutdruckanstieg führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien zu Schwangerschaftsausgängen nach mütterlicher Exposition mit Bupropion im ersten Trimenon berichteten einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für bestimmte kongenitale kardiovaskuläre Fehlbildungen, speziell Ventrikelseptumdefekte und Defekte des linken Ausflusstrakts. Diese Ergebnisse sind nicht konsistent zwischen den Studien. Tierstudien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). Elontril sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Frau erfordert die Behandlung mit Bupropion und alternative Behandlungsmethoden stellen keine Option dar.

Stillzeit

Bupropion und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Die Entscheidung darüber, nicht zu stillen oder auf die Behandlung mit Elontril zu verzichten, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Neugeborene/den Säugling und des Nutzens der Behandlung mit Elontril für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Bupropion auf die Fertilität beim Menschen vor. Eine Reproduktionsstudie an Ratten ergab keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie andere auf das ZNS wirkende Arzneimittel kann Bupropion die Fähigkeit beeinflussen, Tätigkeiten durchzuführen, die Urteilsfähigkeit sowie motorische oder kognitive Fähigkeiten voraussetzen. Die Patienten sollten daher Vorsicht walten lassen, wenn sie die Absicht haben, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, es sei denn, sie sind sich sicher, dass Elontril ihre diesbezüglichen Fähigkeiten nicht negativ beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Aufstellung gibt Auskunft über unerwünschte Wirkungen aufgrund klinischer Erfahrung, eingeteilt nach Häufigkeit und Systemorganklasse.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen, die die 10fache therapeutische Höchstdosis überschritten, wurden berichtet. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen führte Überdosierung zu Symptomen wie Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust und/oder Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie Erregungsleitungsstörungen (darunter Verbreite-

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria
	Sehr selten	Schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Angioödem, Dyspnoe/Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock Auch über Arthralgie, Myalgie und Fieber wurde im Zusammenhang mit Hautausschlag und anderen Symptomen berichtet, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion hinweisen. Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
	Gelegentlich	Gewichtsverlust
	Sehr selten	Schwankungen des Blutzuckerwertes
	Nicht bekannt	Hyponatriämie

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.2)
	Häufig	Agitiertheit, Angst
	Gelegentlich	Depressionen (siehe Abschnitt 4.4), Verwirrtheit
	Sehr selten	Aggressivität, feindseliges Verhalten, Reizbarkeit, Unruhe, Halluzinationen, ungewöhnliche Träume einschließlich Albträume, Depersonalisation, Wahnvorstellungen, paranoide Vorstellungen
	Nicht bekannt	Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten***, Psychose, Dysphemie, Panikattacke
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Zittern, Schwindel, Geschmacksstörungen
	Gelegentlich	Konzentrationsstörungen
	Selten	Krampfanfälle (siehe Abschnitt unten)**
	Sehr selten	Dystonie, Ataxie, Parkinsonismus, Koordinationsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Parästhesien, Synkope
	Nicht bekannt	Serotoninsyndrom****
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Sehr selten	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Erhöhter Blutdruck (manchmal schwerwiegend), Gesichtsröte
	Sehr selten	Vasodilatation, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen einschließlich Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Gelbsucht, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Schwitzen
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Exazerbation einer Psoriasis, Alopezie
	Nicht bekannt	Verschlimmerung des systemischen Lupus erythematodes, kutaner Lupus erythematodes, akute generalisierte exanthematische Pustulose, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Änderungen in der Miktionsfrequenz und/oder Harnverhalt, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber, Brustschmerzen, Asthenie

* Überempfindlichkeit kann sich in Hautreaktionen äußern. Siehe „Erkrankungen des Immunsystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“.

** Die Häufigkeit von Krampfanfällen liegt bei ca. 0,1 % (1/1 000). Der häufigste Krampfanfallstyp ist der generalisierte tonisch-klonische Krampfanfall, ein Krampfanfallstyp, der in einigen Fällen zu postiktaler Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

*** Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Bupropion oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

**** Das Serotoninsyndrom kann als Folge einer Wechselwirkung zwischen Bupropion und einem serotonergen Arzneimittel, wie den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs), auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

rung des QRS-Komplexes), Arrhythmien und Tachykardien. Über eine QTc-Verlängerung wurde ebenfalls berichtet. Sie wurde jedoch im Allgemeinen im Zusammenhang mit einer Verbreiterung des QRS-Komplexes und einer erhöhten Herzfrequenz festgestellt. Obgleich sich die meisten Patienten ohne Folgen erholten, wurden selten Todesfälle in Verbindung mit einer Überdosierung von Bupropion bei Patienten berichtet, die hohe Überdosen des Wirkstoffs einnahmen. Es wurde auch über das Serotoninsyndrom berichtet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung wird die Aufnahme in ein Krankenhaus empfohlen. EKG und Vitalzeichen müssen kontrolliert werden.

Freihalten der Atemwege, Sauerstoffzufuhr und Ventilation sind zu gewährleisten. Die Anwendung von Aktivkohle wird empfohlen. Es ist kein spezifisches Antidot für Bupropion bekannt. Die weitere Behandlung sollte den klinischen Erfordernissen entsprechend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX12

Wirkmechanismus

Bupropion hemmt selektiv die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin) mit nur minimaler Wirkung auf die Wiederaufnahme von Indolaminen (Serotonin) und bewirkt keine Hemmung der beiden Monoaminooxidasen.

Der Mechanismus der antidepressiven Wirkung von Bupropion ist nicht bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass diese Wirkung über noradrenerge und/oder dopaminerge Mechanismen verläuft.

Klinische Wirksamkeit

Die antidepressive Wirkung von Bupropion wurde in einem klinischen Studienprogramm untersucht, das insgesamt 1 155 mit Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Wellbutrin XR bzw. Elontril) behandelte Patienten und 1 868 mit Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR) behandelte Patienten mit einer Major Depression (Major Depressive Disorder, MDD) umfasste. Dabei wurde die Wirksamkeit von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Wellbutrin XR bzw. Elontril) in 7 Studien untersucht: 3 Studien in der EU wurden mit Dosen von bis zu 300 mg/Tag und 4 Studien in den USA wurden in einem flexiblen Dosierungsbereich von bis zu 450 mg/Tag durchgeführt. Darüber hinaus können 9 Studien mit Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR) bei Patienten mit einer Major Depression aufgrund der Bioäquivalenz von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Wellbutrin XR bzw. Elontril) (einmal täglich) und Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR) (zweimal täglich) als unterstützend betrachtet werden.

Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Wellbutrin XR bzw. Elontril) haben in einer von 2 identischen Studien, in denen Dosen zwischen 150 bis 300 mg/Tag eingesetzt worden waren, eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt, die anhand einer Verbesserung des Gesamtwertes der Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS) gemessen wurde. Die Ansprech- und Remissionsraten waren verglichen mit Placebo unter Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Wellbutrin XR bzw. Elontril) ebenfalls statistisch signifikant höher. In einer dritten Studie bei älteren Patienten wurde beim primären

Parameter, der mittleren Änderung vom Ausgangswert im MADRS (Last Observation Carried Forward Endpunkt), keine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo erzielt, jedoch wurden statistisch signifikante Effekte in einer sekundären Analyse (Observed Case) gesehen.

In 2 von 4 in den USA mit Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Wellbutrin XR bzw. Elontril) (300 bis 450 mg/Tag) durchgeführten Studien wurde im primären Endpunkt ein signifikanter Nutzen gezeigt. Eine der beiden positiven Studien, die bei Patienten mit einer Major Depression durchgeführt worden waren, war Placebo-kontrolliert, die andere war Verum-kontrolliert.

In einer Rückfall-Präventionsstudie wurden Patienten, die auf eine 8-wöchige offene, akute Behandlungsphase mit Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR) (300 mg/Tag) angesprochen hatten, für weitere 44 Wochen entweder in einen Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR)- oder einen Placebo-Behandlungsarm randomisiert. Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR) zeigten im primären Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ($p < 0,05$). Die Inzidenz einer andauernden Wirkung (Maintenance of Effect) während der 44-wöchigen doppelblinden Anschlussphase betrug unter Bupropion-Retardtabletten (Wellbutrin SR) 64 % bzw. 48 % unter Placebo.

Klinische Sicherheit

Der im internationalen Schwangerschaftsregister prospektiv beobachtete Anteil kardiovaskulärer Geburtsfehler bei Schwangerschaften mit pränataler Exposition mit Bupropion im ersten Trimenon betrug 9/675 (1,3 %).

In einer retrospektiven Studie fand sich bei den Neugeborenen von mehr als 1 000 Patientinnen, die Bupropion im ersten Trimenon eingenommen hatten, kein höherer Anteil kongenitaler oder kardiovaskulärer Fehlbildungen im Vergleich zur Anwendung anderer Antidepressiva.

In einer retrospektiven Analyse, die Daten aus der *National Birth Defects Prevention* Studie verwendete, zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Herzfehlers des linken Ausflusstrakts beim Neugeborenen und selbstberichteter, mütterlicher Anwendung von Bupropion in der frühen Schwangerschaft. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bupropion durch die Mutter und anderen Arten von Herzfehlern, oder allen Kategorien von Herzfehlern zusammengefasst, festgestellt.

Eine weitere Analyse von Daten aus der *Slone Epidemiology Center Birth Defects* Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Anstieg von Herzfehlern des linken Ausflusstrakts bei mütterlicher Anwendung von Bupropion. Jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang für Ventrikelseptumdefekte nach der alleinigen Anwendung von Bupropion im ersten Trimenon.

In einer Studie mit gesunden Freiwilligen wurde nach 14 Tagen Dosierung auf *steady state* kein klinisch signifikanter Effekt von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (450 mg/Tag) auf das QTcF-Intervall im Vergleich zu Placebo beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von einmal täglich 300 mg Bupropionhydrochlorid als Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung an gesunde Probanden wurden nach ca. 5 Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) von ca. 160 ng/ml beobachtet. Im Fließgleichgewicht sind die C_{max}- und AUC-Werte von Hydroxybupropion ca. 3- bzw. 14-mal so hoch wie die von Bupropion. Die C_{max} von Threohydrobupropion im Fließgleichgewicht ist vergleichbar mit der von Bupropion, während die AUC von Threohydrobupropion ca. 5fach höher ist als die von Bupropion. Die Plasmaspiegel von Erythrohydrobupropion sind vergleichbar mit den Plasmaspiegeln von Bupropion. Maximale Plasmaspiegel von Hydroxybupropion werden in 7 Stunden erreicht, während sie für Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion in 8 Stunden erreicht werden. Die AUC- und C_{max}-Werte von Bupropion und dessen aktiver Metaboliten Hydroxybupropion und Threohydrobupropion steigen proportional zur Dosis im Dosierungsbereich von 50 bis 200 mg nach Einmalgaben und im Dosierungsbereich von 300 bis 450 mg/Tag nach Dauergabe.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Bupropion ist nicht bekannt, die Daten zur renalen Ausscheidung zeigen jedoch, dass mindestens 87 % einer Dosis Bupropion resorbiert wird.

Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Verteilung

Bupropion wird mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von ca. 2 000 l verteilt.

Bupropion, Hydroxybupropion und Threohydrobupropion binden mäßig an Plasmaproteine (84 %, 77 % bzw. 42 %).

Bupropion und seine aktiven Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bupropion und seine aktiven Metaboliten die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta passieren. Mit positronenemissionstomographischen Untersuchungen an gesunden Probanden wurde nachgewiesen, dass Bupropion ins zentrale Nervensystem übergeht und an den Dopamin-Wiederaufnahmetransporter im Striatum bindet (zu etwa 25 % bei 150 mg zweimal täglich).

Biotransformation

Bupropion wird beim Menschen extensiv metabolisiert. Drei pharmakologisch aktive Metaboliten wurden im Plasma identifiziert: Hydroxybupropion und die Aminoalkoholisomere, Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion. Diese können von klinischer Bedeutung sein, da ihre Plasmakonzentrationen genauso hoch oder höher sind als die von Bupropion. Die aktiven Metaboliten werden weiter zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt (von denen einige nicht vollständig charakterisiert wurden, aber Konjugate einschließen können) und mit dem Urin ausgeschieden.

In vitro-Studien zeigen, dass Bupropion vor allem über das CYP2B6 zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion metabolisiert wird, während CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 und 2E1 weniger beteiligt sind. Im Gegensatz dazu verläuft die Bildung von Threohydrobupropion über eine Carbonylreduktion ohne Beteiligung von Cytochrom-P450-Isoenzymen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Potenzial von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion, das Cytochrom P450-System zu hemmen, wurde nicht untersucht.

Bupropion und Hydroxybupropion sind beide Hemmstoffe des Isoenzyms CYP2D6 mit K_i-Werten von 21 bzw. 13,3 µM (siehe Abschnitt 4.5).

Es hat sich gezeigt, dass Bupropion bei Tieren seine eigene Metabolisierung nach mehrfacher Verabreichung induziert. Für den Menschen wurde keine Enzyminduktion von Bupropion oder Hydroxybupropion bei Probanden oder Patienten nachgewiesen, die die empfohlene Dosis Bupropionhydrochlorid für 10 bis 45 Tage erhielten.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von 200 mg ^{14}C-Bupropion an Menschen wurden 87 % bzw. 10 % der radioaktiven Dosis im Urin bzw. den Faeces nachgewiesen. Der Anteil des unverändert ausgeschiedenen Bupropions betrug nur 0,5 % der Dosis; dieser Befund stimmt mit der extensiven Metabolisierung von Bupropion überein. Weniger als 10 % dieser ^{14}C-Dosis wurde in Form von aktiven Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Die durchschnittliche scheinbare Clearance nach oraler Verabreichung von Bupropionhydrochlorid beträgt ca. 200 l/Std. und die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Bupropion beträgt ca. 20 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Hydroxybupropion beträgt ca. 20 Stunden, die Eliminationshalbwertszeiten von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion sind länger (37 bzw. 33 Stunden) und die AUC-Werte im Fließgleichgewicht sind 8- bzw. 1,6-mal höher als bei Bupropion. Das Fließgleichgewicht bei Bupropion und seinen Metaboliten wird innerhalb von 8 Tagen erreicht.

Die unlösliche Hülle der Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung kann während der Magen-Darm-Passage intakt bleiben und mit den Fäzes ausgeschieden werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Elimination von Bupropion und seinen wirksamen Hauptmetaboliten kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein. Begrenzte Daten von Patienten mit terminalem Nierenversagen oder mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunk-

tion zeigen, dass die verfügbare Konzentration von Bupropion und/oder seinen Metaboliten erhöht war (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Bupropion und seiner aktiven Metaboliten war bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Probanden nicht statistisch signifikant verändert, obgleich zwischen einzelnen Patienten eine höhere Variabilität beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose waren die C_{max} und die AUC von Bupropion im Vergleich zu den Werten von gesunden Probanden wesentlich erhöht (mittlere Differenz ca. 70 % bzw. 3fach) und variierten stärker; die mittlere Halbwertszeit war ebenfalls länger (um ca. 40 %). Im Fall von Hydroxybupropion waren die mittlere C_{max} niedriger (um ca. 70 %), die mittlere AUC tendenziell höher (um ca. 30 %), die mediane T_{max} später (um ca. 20 Stunden) und die mittleren Halbwertszeiten länger (um ca. das 4fache) als bei gesunden Probanden. Im Fall von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion waren die mittlere C_{max} tendenziell niedriger (um ca. 30 %), die mittlere AUC tendenziell höher (um ca. 50 %), die mediane T_{max} später (um ca. 20 Stunden) und die mittlere Halbwertszeit länger (um ca. das 2fache) als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Personen

Pharmakokinetische Studien mit älteren Patienten zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Eine Studie mit Einzeldosen hat gezeigt, dass sich die Pharmakokinetik von Bupropion und seiner Metaboliten bei älteren nicht von der bei jüngeren Erwachsenen unterscheidet. Eine andere pharmakokinetische Studie mit Einzel- und Mehrfachdosierung lässt darauf schließen, dass Bupropion und seine Metaboliten bei älteren Patienten möglicherweise in einem größeren Ausmaß akkumulieren. Die klinische Erfahrung hat keine Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten gezeigt, eine höhere Empfindlichkeit bei älteren Patienten kann aber nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In vitro-Freisetzung von Bupropion mit Alkohol

In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bupropion bei hohen Alkohol-Konzentrationen (bis zu 40 %) schneller aus der Darreichungsform mit veränderter Wirkstofffreisetzung abgegeben wird (bis zu 20 % liegen nach 2 Stunden gelöst vor) (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität bei Ratten mit Expositionen ähnlich denen, die man mit der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen erhält (basierend auf systemischen Expositionsdaten), zeigten keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft und fetale Entwicklung. Bei Kaninchen zeigten Studien zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität mit Dosen bis zum 7-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (gemessen auf mg/m^2-Grundlage; Daten zur systemischen Exposition liegen nicht vor) nur eine geringfügige Zunahme skelettaler Veränderungen (vermehrtes Auftreten einer gewöhnlichen anatomischen Variante einer akzessorischen thorakalen Rippe und verzögerte Ossifikation der Phalangen). Darüber hinaus wurde bei Kaninchen bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, eine Reduktion des fetalen Gewichts berichtet.

In tierexperimentellen Untersuchungen verursachte Bupropion in Dosen, die mehrfach höher lagen als die therapeutischen Dosen beim Menschen u. a. die folgenden dosisabhängigen Symptome:
Ataxie und Konvulsionen bei Ratten, allgemeine Schwäche, Zittern und Erbrechen bei Hunden sowie eine erhöhte Letalität bei beiden Spezies. Aufgrund der bei Tieren, aber nicht beim Menschen auftretenden Enzyminduktion war die in den Tierstudien erreichte systemische Exposition in etwa so hoch wie die systemische Exposition beim Menschen nach empfohlener Höchstdosis.

In den Tierstudien traten Leberveränderungen auf, die die Wirkung der hepatischen Enzyminduktion widerspiegeln. Beim Menschen induziert Bupropion in den empfohlenen Dosen nicht seinen eigenen Metabolismus. Dies weist darauf hin, dass die Leberbefunde bei den Labortieren nur eine begrenzte Bedeutung bei der Beurteilung und der Risikobewertung von Bupropion haben.

Daten zur Genotoxizität zeigen, dass Bupropion bei Bakterien schwach mutagen wirkt, aber nicht bei Säugetieren. Daher wird es nicht als genotoxisch für den Menschen angesehen. Studien an Mäusen und Ratten bestätigen, dass Bupropion in diesen Spezies nicht karzinogen wirkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poly(vinylalkohol)
Glyceroldibehenat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

1. Überzug:	2. Überzug:
Ethylcellulose	Macrogol 1450
Povidon K-90	Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.) (Eudragit L30 D55)
Macrogol 1450	Siliciumdioxid
	Triethylcitrat

Drucktinte

Schwarze Drucktinte (Opacode S-1-17823). Opacode S-1-17823 besteht aus Schellackglasur ca. 45 % (20 % verestert), Eisen(II, III)-oxid (E172) und Ammoniak-Lösung 28 %.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße, undurchsichtige Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die einen Verbundtrocknungsbehälter aus Aktivkohle/Kieselgel enthalten und mit einem kindergesicherten Verschluss, der eine durch Induktion heißversiegelte Membran beinhaltet, verschlossen wird.

150 mg Tabletten
30, 90 oder 90 (3 × 30) Tabletten

300 mg Tabletten
30, 90 oder 90 (3 × 30) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

150 mg Tabletten: 65630.00.00
300 mg Tabletten: 65631.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Februar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

A1A_1F5981, A1A_19L025

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt