

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bupropion-neuraxpharm 150 mg  
Tabletten mit veränderter  
Wirkstofffreisetzung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette mit veränderter Wirkstoff-  
freisetzung enthält 150 mg Bupropion-  
hydrochlorid (entsprechend 130,2 mg  
Bupropion).

Vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette mit veränderter Wirkstofffreiset-  
zung  
Weiße bis blassgelbe, runde, bikonvexe  
Tabletten

**4. KLINISCHE ANGABEN**
**4.1 Anwendungsgebiete**

Bupropion-neuraxpharm ist angezeigt zur  
Behandlung von Episoden einer depres-  
siven Erkrankung (Episoden einer Major  
Depression).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**
**Dosierung**
**Anwendung bei Erwachsenen**

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 folgen-  
den 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 Bupro-  
pion-neuraxpharm möglicherweise erst  
nach mehrwöchiger Behandlung.

Patienten mit Depressionen sollten für  
einen ausreichenden Zeitraum von min-  
destens 6 Monaten behandelt werden, um  
sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.  
Schlaflosigkeit ist eine sehr häufige Neben-  
wirkung, die oft vorübergehend auftritt. Das  
Auftreten von Schlaflosigkeit kann vermin-  
dert werden, indem eine Einnahme vor dem  
Schlafengehen vermieden wird (vorausge-  
setzt, es liegen wenigstens 24 Stunden  
zwischen den Einzeldosen).

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

Bei der Umstellung von Bupropion-Retard-  
tabletten, die zweimal täglich eingenom-  
men werden, auf Bupropion-neuraxpharm  
sollte die Tagesgesamtosis nach Möglich-  
keit beibehalten werden.

**Kinder und Jugendliche**

Bupropion-neuraxpharm ist nicht zur  
Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen  
unter 18 Jahren indiziert (siehe Abschnitt

4.4). Die Sicherheit und Wirksamkeit von  
Bupropion-neuraxpharm bei Patienten  
unter 18 Jahren sind nicht belegt.

**Ältere Personen**

Die Wirksamkeit wurde bei älteren Perso-  
nen nicht eindeutig gezeigt. In einer klini-  
schen Studie wurden ältere Personen mit  
dem gleichen Dosierungsschema behan-  
delt wie im Abschnitt „Anwendung bei  
Erwachsenen“ beschrieben. Eine erhöhte  
Empfindlichkeit kann bei einigen älteren  
Personen nicht ausgeschlossen werden.

**Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

Bupropion-neuraxpharm muss bei Pati-  
enten mit Leberfunktionsstörungen mit Vor-  
sicht angewendet werden (siehe Abschnitt  
4.4). Aufgrund der erhöhten pharmakokine-  
tischen Variabilität bei Patienten mit leichter  
bis mittelschwerer Leberfunktionsstö-  
rung beträgt die empfohlene Dosierung für diese  
Patienten 150 mg einmal täglich.

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

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**

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

Bupropion-neuraxpharm kann unabhängig  
von den Mahlzeiten eingenommen werden.

**Absetzen der Behandlung**

Obwohl in klinischen Studien mit Bupro-  
pion Absetzsymptome, die eher spontan  
als systematisch erfasst wurden, nicht  
beobachtet wurden, kann eine ausschlei-  
chende Therapie in Betracht gezogen wer-  
den.

Bupropion hemmt selektiv die neuronale  
Wiederaufnahme von Katecholaminen.  
Ein Rebound-Effekt oder Absetzsymp-  
tome können daher nicht ausgeschlossen  
werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Bupropion-neuraxpharm ist bei Patienten  
kontraindiziert, die derzeit an Krampfan-  
fällen (epileptischen Anfällen) leiden oder  
jemals in der Vergangenheit an Krampfan-  
fällen gelitten haben.

Bupropion-neuraxpharm ist kontraindiziert  
bei Patienten mit einem Tumor des zentra-  
len Nervensystems (ZNS).

Bupropion-neuraxpharm ist kontraindiziert  
bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt  
der Behandlung einen abrupten Entzug von  
Alkohol oder irgendeinem anderen Arznei-  
mittel durchführen, von dem bekannt ist,  
dass ein Entzug mit dem Risiko des Auf-  
tretens von Krampfanfällen verbunden ist  
(insbesondere Benzodiazepine oder Ben-  
zodiazepin-ähnliche Arzneimittel).

Die Anwendung von Bupropion-neurax-  
pharm ist bei Patienten mit schwerer Leber-  
zirrhose kontraindiziert.

Die Anwendung von Bupropion-neurax-  
pharm ist bei Patienten kontraindiziert, die  
derzeit an Bulimie oder Anorexia nervosa  
leiden, oder bei denen eine dieser Erkran-  
kungen in der Vergangenheit diagnostiziert  
wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Bupro-  
pion-neuraxpharm und Monoaminoxidase-  
Hemmern (MAO-Hemmern oder MAOIs)  
ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende  
einer Behandlung mit irreversiblen MAO-  
Hemmern und dem Beginn der Behand-  
lung mit Bupropion-neuraxpharm müssen  
mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversi-  
blen 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 Wirkstofffreiset-  
zung sollte nicht überschritten werden,  
da Bupropion mit einem dosisabhängigen  
Risiko für das Auftreten von Krampfan-  
fällen 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 unge-  
fähr 0,1 %.

Es besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei  
Anwendung von Bupropion-neuraxpharm  
Krampfanfälle auftreten, wenn prädispo-  
nierende Risikofaktoren vorliegen, die die  
Krampfschwelle herabsetzen. Daher sollte  
Bupropion-neuraxpharm bei Patienten mit  
einem oder mehreren prädisponierenden  
Faktoren für die Herabsetzung der Krampf-  
schwelle mit Vorsicht angewendet werden.  
Alle Patienten sollten auf mögliche prädis-  
ponierende Faktoren hin untersucht wer-  
den, dazu gehören:

- Gleichzeitige Anwendung anderer Arznei-  
mittel, von denen bekannt ist, dass sie  
die Krampfschwelle herabsetzen (z. B.  
Antipsychotika, Antidepressiva, Antimala-  
riamittel, Tramadol, Theophyllin, systemi-  
sche 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 Bupropion-neuraxpharm einen Krampfanfall erleiden, müssen Bupropion-neuraxpharm 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 Selbstmorde, 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**

Bupropion-neuraxpharm 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 Bupropion-neuraxpharm 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, Erythema multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom 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.

#### **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).

#### **Brugada-Syndrom:**

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

#### **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 vorbestehenden 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 Bupropion-neuraxpharm in Erwägung gezogen werden.

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

#### **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.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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 Bupropion-neuraxpharm 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 Metabolitenpiegel hinweisen können.

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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 Metabolitenpiegel 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 „Anwendung bei Erwachsenen“ 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.

#### **Unusangemäße Verabreichungswege**

Bupropion-neuraxpharm 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 potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, bei gleichzeitiger Verabreichung von Bupropion 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 Monoaminoxidase A und B verstärken über einen anderen Mechanismus als Bupropion auch die katecholaminergen Stoffwechselwege. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Bupropion-neuraxpharm und Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) 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 Bupropion-neuraxpharm 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 5-fachen) 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-Antiarhythmika (z. B. Propafenon, Flecainid). Wenn Bupropion-neuraxpharm 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 Bupropion-neuraxpharm sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewägt werden.

Nach Markteinführung gab es Berichte über das Serotoninsyndrom, eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, bei gleichzeitiger Verabreichung von Bupropion 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<sub>0-24h</sub> 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 Bupropion 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 Bupropion 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 bei 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 Bupropion und einem transdermalen System zur 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). Bupropion-neuraxpharm 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 Bupropion-neuraxpharm zu verzichten, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Neugeborene/den Säugling und des Nutzens der Behandlung mit Bupropion-neuraxpharm 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 Bupropion ihre diesbezüglichen Fähigkeiten nicht negativ beeinflusst.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die folgende Aufstellung (siehe Tabelle unten und auf der nächsten Seite) 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems*</b>	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria
	Sehr selten	Schwerwiegenere 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 hindeuten. Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Häufig	Appetitlosigkeit
	Gelegentlich	Gewichtsverlust
	Sehr selten	Schwankungen des Blutzuckerwertes
	Nicht bekannt	Hyponatriämie

<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	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 Alpträume, Depersonalisation, Wahnvorstellungen, paranoide Vorstellungen
	Nicht bekannt	Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten***, Psychose, Dysphemie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	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****
<b>Augenerkrankungen</b>	Häufig	Sehstörungen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Häufig	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	Gelegentlich	Tachykardie
	Sehr selten	Palpitationen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig	Erhöhter Blutdruck (manchmal schwerwiegend), Gesichtsröte
	Sehr selten	Vasodilatation, orthostatische Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen einschließlich Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Sehr selten	Erhöhte Leberenzymwerte, Gelbsucht, Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*</b>	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Schwitzen
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Exazerbation einer Psoriasis
	Nicht bekannt	Verschlimmerung des systemischen Lupus erythematodes, kutaner Lupus erythematodes, akute generalisierte exanthematische Pustulose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr selten	Muskelzucken
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Sehr selten	Änderungen in der Miktionsfrequenz und/oder Harnverhalt, Harninkontinenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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).

#### **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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Akute Überdosierungen, die die 10-fache 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 Verbreiterung 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 Monoaminoxidasen.

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 behandelte Patienten und 1.868 mit Bupropion-Retardtabletten behandelte Patienten mit einer Major Depression (Major Depressive Disorder, MDD) umfasste. Dabei wurde die Wirksamkeit von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in sieben Studien untersucht: drei Studien in der EU wurden mit Dosen von bis zu 300 mg/Tag und vier Studien in den USA wurden in einem flexiblen Dosierungsbereich von bis zu 450 mg/Tag durchgeführt. Darüber hinaus können 9 Studien mit Bupropion-Retardtabletten bei Patienten mit einer Major Depression aufgrund der Bioäquivalenz von Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (einmal täglich) und Bupropion-Retardtabletten (zweimal täglich) als unterstützend betrachtet werden.

Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung haben in einer von zwei 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 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 zwei von vier in den USA mit Bupropion-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (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 (300 mg/Tag) angesprochen hatten, für weitere 44 Wochen entweder in einen Bupropion-Retardtabletten- oder einen Placebo-Behandlungsarm randomisiert. Bupropion-Retardtabletten 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 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 tausend 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. 5-fach 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 Aminoalkohol-isomere, 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 Isoenzym CYP2D6 mit  $K_i$ -Werten von 21 bzw. 13,3  $\mu$ M (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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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**

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

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

##### Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

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. 3-fach) 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 4-fache) 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 2-fache) 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<sup>2</sup>-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 Krämpfe 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**

Povidon K 90

Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

#### **Filmüberzug**

Ethylcellulose

Hypromellose

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Typ A) (Ph. Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Macrogol 1500

Triethylcitrat

Hypromellose

Macrogol 400

Macrogol 8000

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Original-Flasche aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen, die einen Behälter mit einem Trockenmittel (Kombination aus Aktivkohle und Kieselgel) und einen Behälter mit einem Sauerstoff- und Feuchtigkeitsabsorber (Kombination aus Kieselgel und einem Sauerstoffabsorber) enthalten, mit einem kindergesicherten Schraubverschluss (PP)

#### **Packungsgrößen**

10, 30, 60, 60 (2 x 30), 90, 300 (10 x 30) und 900 (10 x 90) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

neuraxpharm  
Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Tel. 02173 / 1060 - 0  
Fax 02173 / 1060 - 333

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

91045.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06.10.2015

Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 05.04.2022

**10. STAND DER INFORMATION**

12/2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig