ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 Widerspruchsverfahren für Bupropion enthaltende Arzneimittel angehängt wurde.

Sie wird anschliessend nicht von der EMEA gepflegt oder aktualisiert, und mag daher nicht dem aktuellen Text entsprechen.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Bupropion als Bupropionhydrochlorid 150 mg.

Hilfsstoffe siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, filmbeschichtete, bikonvexe, runde Tablette, die auf einer Seite mit GX CH7 bedruckt und auf der anderen Seite unbedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

<Phantasiebezeichnung> sind angezeigt zur Hilfe bei der Raucherentwöhnung nikotinabhängiger Patienten in Verbindung mit unterstützenden motivierenden Maßnahmen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

<Phantasiebezeichnung> sollten in Übereinstimmung mit gängigen Richtlinien zur Raucherentwöhnung angewendet werden.

Der behandelnde Arzt sollte prüfen, inwieweit der Patient motiviert ist, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Erfolgsaussichten von Therapien zur Raucherentwöhnung sind größer bei denjenigen Patienten, die motiviert sind aufzuhören und die in ihrer Motivation unterstützt werden.

<Phantasiebezeichnung> soll unzerkaut geschluckt und nicht zerkleinert werden.

Die Patienten sollten für 7 bis 9 Wochen behandelt werden.

Auch wenn keine Entzugssymptome bei Absetzen von <Phantasiebezeichnung> erwartet werden, kann ein Ausschleichen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bis zur 7. Behandlungswoche keine Wirkung erzielt wurde.

Anwendung bei Erwachsenen

Es wird empfohlen, mit der Behandlung zu beginnen, während der Patient noch raucht. Zu Beginn der Therapie wird ein Tag innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen festgelegt, an dem der Patient mit dem Rauchen aufhört ("Rauchverzichtstag"), vorzugsweise in der zweiten Woche.

Die Anfangsdosierung beträgt 150 mg einmal täglich während der ersten sechs Tage, diese wird ab Tag 7 auf 150 mg zweimal täglich heraufgesetzt.

Zwischen den aufeinanderfolgenden Einzeldosen muss eine Zeitspanne von mindestens 8 Stunden liegen.

Die maximale Einzeldosis darf 150 mg und die maximale Tagesgesamtdosis darf 300 mg nicht überschreiten.

Schlaflosigkeit ist eine sehr häufige Nebenwirkung, deren Auftreten vermindert werden kann, indem die Einnahme von <Phantasiebezeichnung> vor dem Schlafengehen vermieden wird (vorausgesetzt, es liegen wenigstens 8 Stunden zwischen den Einzeldosen).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von <Phantasiebezeichnung> bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Anwendung bei älteren Patienten

<Phantasiebezeichnung> müssen bei älteren Personen mit Vorsicht angewendet werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Personen kann nicht ausgeschlossen werden. Die empfohlene Dosierung für ältere Patienten beträgt 150 mg einmal täglich.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

<Phantasiebezeichnung> müssen mit Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden.

Aufgrund der erhöhten pharmakokinetischen Variabilität bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung, beträgt die empfohlene Dosierung für diese Patienten 150 mg einmal täglich.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

<Phantasiebezeichnung> müssen mit Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Die empfohlene Dosierung für diese Patienten beträgt 150 mg einmal täglich.

4.3 Gegenanzeigen

<Phantasiebezeichnung> sind bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Bupropion oder einem der Hilfsstoffe kontraindiziert.

<Phantasiebezeichnung> sind kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen (epileptische Anfälle) leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben.

<Phantasiebezeichnung> sind kontraindiziert bei Patienten mit einem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS).

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

<Phantasiebezeichnung> sind bei Patienten mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexie kontraindiziert.

Die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> ist bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose kontraindiziert.

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

<Phantasiebezeichnung> sind bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung in der Krankheitsgeschichte kontraindiziert, da das Arzneimittel während der depressiven Phase der Erkrankung manische Episoden auslösen kann.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Krampfanfälle (epileptische Anfälle)

Die empfohlene Dosis von <Phantasiebezeichnung> darf nicht überschritten werden, da Bupropion mit einem dosisabhängigen Risiko von Krampfanfällen verbunden ist. Bei Dosen bis zur empfohlenen täglichen Höchstdosis (300 mg Bupropionhydrochlorid täglich) beträgt die Häufigkeit von Krampfanfällen ca. 0,1 % (1 von 1000).

Es besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei Anwendung von <Phantasiebezeichnung> Krampfanfälle auftreten, wenn prädisponierende Risikofaktoren vorliegen, die die Krampfschwelle herabsetzen.

Daher dürfen <Phantasiebezeichnung> bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für die Herabsetzung der Krampfschwelle nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine zwingende klinische Begründung dafür vor, dass der potenzielle medizinische Nutzen der Raucherentwöhnung das potenziell erhöhte Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen überwiegt. Bei diesen Patienten sollte erwogen werden, ob eine Tageshöchstdosis von 150 mg als Erhaltungsdosis während der Gesamtdauer der Behandlung ausreichend ist.

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

- gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antipsychotika, Antidepressiva, Antimalariamittel, Tramadol, Theophyllin, systemische Steroide, Chinolone und sedierende Antihistaminika). Bei Patienten, denen ein solches Arzneimittel während der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> verschrieben wird, sollte eine Tageshöchstdosis von 150 mg für die restliche Dauer der Behandlung in Betracht gezogen werden.
- Alkoholmissbrauch;
- Schädel-Hirn-Trauma in der Krankheitsgeschichte;
- Diabetes, der mit zuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin behandelt wird;
- die Anwendung von Stimulantien oder Appetitzüglern.

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

Wechselwirkungen (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)

Aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen können die Plasmaspiegel von Bupropion oder seiner Metaboliten verändert werden, wodurch das Potential für Nebenwirkungen (z. B. Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle) möglicherweise erhöht wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Bupropion gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht 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, die über dieses Enzym metabolisiert werden, verabreicht werden.

Neuropsychiatrische Störungen

Bei <Phantasiebezeichnung> handelt es sich um einen zentral wirkenden Noradrenalin/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, der als solcher in seinen pharmakologischen Eigenschaften einigen Antidepressiva ähnelt. Über neuropsychiatrische Reaktionen wurden berichtet (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Insbesondere wurde von psychotischer und manischer Symptomatik, vorwiegend bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte berichtet.

Depressive Verstimmung kann ein Symptom des Nikotinentzugs darstellen. Depression, selten auch mit Suizidgedanken, wurde bei Patienten beim Versuch der Raucherentwöhnung beobachtet. Von diesen Symptomen wurde auch während der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> berichtet, wobei diese im Allgemeinen zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftraten. Der behandelnde Arzt sollte sich über das mögliche Auftreten einer ausgeprägten depressiven Symptomatik bei Patienten, die einen Versuch einer Raucherentwöhnung unternehmen, bewusst sein und den Patienten entsprechend beraten.

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

Überempfindlichkeit

<Phantasiebezeichnung> müssen abgesetzt werden, wenn der Patient während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt. Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die Symptome nach Absetzen von <Phantasiebezeichnung> 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, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeit hindeuten, beobachtet. Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln (siehe 4.8 Nebenwirkungen). 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.

Blutdruckerhöhung

Aus der klinischen Anwendung wurde von Blutdruckerhöhung bei Patienten berichtet, die Bupropion allein und in Kombination mit einer Nikotinsubstitution erhielten. In einigen Fällen war die Blutdruckerhöhung auch schwerwiegend (siehe 4.8 Nebenwirkungen) und erforderte eine sofortige Behandlung. Dies wurde bei Patienten mit oder ohne zuvor bestehendem Bluthochdruck beobachtet. Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und nachfolgend überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit bestehendem Bluthochdruck. Bei einem klinisch signifikanten Anstieg des Blutdrucks muss ein Absetzen von <Phantasiebezeichnung> in Erwägung gezogen werden. Begrenzte Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass durch die Kombination der Anwendung von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit einem transdermalen Nikotinpflaster höhere Erfolgsraten bei der Raucherentwöhnung erzielt werden können. Jedoch war eine höhere Quote an behandlungsbedürftigem Blutdruckanstieg in der Gruppe zu verzeichnen, die eine Kombinationstherapie erhielt. Wenn eine Kombinationstherapie mit einem transdermalen Nikotinpflaster angewendet wird, muss mit Vorsicht vorgegangen werden und eine wöchentliche Blutdruckkontrolle wird empfohlen. Vor Beginn einer Kombinationstherapie mit einem transdermalen Nikotinpflaster sollte der verschreibende Arzt die Produktinformation des jeweiligen transdermalen Nikotinpflasters beachten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten – Die klinische Erfahrung mit Bupropion zeigte keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten in Hinsicht auf die Verträglichkeit. Jedoch kann eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden. Bei älteren Patienten ist eine herabgesetzte Nierenfunktion wahrscheinlicher, daher ist 150 mg einmal täglich die empfohlene Dosierung bei diesen Patienten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion - Bupropion wird intensiv 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 individuellen Patienten. Daher müssen <Phantasiebezeichnung> mit Vorsicht bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung angewendet werden und 150 mg einmal täglich ist die empfohlene Dosierung bei diesen Patienten.

Alle Patienten mit einer Leberbeeinträchtigung müssen engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen (z. B. Schläfrigkeit, Mundtrockenheit) überwacht werden, die auf hohe Arzneistoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wurden nicht untersucht. Bupropion wird hauptsächlich in Form seiner Metaboliten in den Urin ausgeschieden. Daher ist 150 mg einmal täglich die empfohlene Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, da Bupropion und seine Metaboliten bei solchen Patienten in einem größeren Ausmaß als gewöhnlich akkumulieren können. Der Patient muss engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen überwacht werden, die auf hohe Arzneistoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen, darf <Phantasiebezeichnung> nur dann angewendet werden, wenn eine zwingende klinische Begründung dafür vorliegt, dass der potenzielle medizinische Nutzen der Raucherentwöhnung das potenziell erhöhte Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen überwiegt (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Wirkung von Bupropion auf andere Arzneimittel:

Obwohl Bupropion nicht über das Isoenzym Cytochrom-P450 2D6 (CYP 2D6) metabolisiert wird, hemmen Bupropion und sein Hauptmetabolit Hydroxybupropion den CYP 2D6-Stoffwechselweg. Die gleichzeitige Verabreichung von Bupropionhydrochlorid und Desipramin an gesunde Probanden, von denen bekannt war, dass sie relativ rasche CYP 2D6-Metabolisierer sind, führte zu einem hohen (2- bis 5fachen) Anstieg der C_{max} und der AUC von Desipramin. Die Hemmung von CYP 2D6 dauerte mindestens bis zum 7. Tag nach der letzten Dosis Bupropionhydrochlorid an.

Obwohl nicht formal untersucht, soll die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die überwiegend über CYP 2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, in deren unterem Dosierungsbereich begonnen werden. Dazu gehören bestimmte Antidepressiva (z. B. Desipramin, Imipramin, Paroxetin), Antipsychotika (z. B. Risperidon, Thioridazin), Betablocker (z. B. Metoprolol) und Typ 1C Antiarrhythmika (z. B. Propafenon, Flecainid). Wenn <Phantasiebezeichnung> zusätzlich zu einer Behandlung verabreicht werden, bei der der Patient bereits ein solches Arzneimittel erhält, muss eine Reduktion der Dosierung des bereits verabreichten Medikaments in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen muss der zu erwartende Nutzen einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewägt werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Bupropion:

Befunde aus *in-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Bupropion zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion vor allem über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6 (CYP 2B6) verstoffwechselt wird (siehe 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Daher ist Vorsicht geboten, wenn <Phantasiebezeichnung> gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht werden, die CYP 2B6 beeinflussen können (z. B. Orphenadrin, Cyclophosphamid, Ifosfamid).

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

Transdermal in Form eines Pflasters verabreichtes Nikotin beeinflusste die Pharmakokinetik von Bupropion oder seiner Metaboliten nicht.

Andere Wechselwirkungen:

Rauchen ist mit einem Anstieg der Aktivität des Cytochrom-P450 1A2 Isoenzyms (CYP 1A2) verbunden. Nach Beendigung des Rauchens können eine reduzierte Clearance mit nachfolgend erhöhten Plasmaspiegeln von Arzneistoffen, die über dieses Enzym metabolisiert werden, auftreten. Das kann vor allem für diejenigen Arzneistoffe wichtig sein, die primär über CYP 1A2 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen (z. B. Theophyllin, Tacrin und Clozapin).

Die klinischen Folgen der Raucherentwöhnung auf andere Arzneimittel, die teilweise über CYP 1A2 metabolisiert werden (z. B. Imipramin, Olanzapin, Clomipramin und Fluvoxamin) sind unbekannt. Zusätzlich weisen begrenzte Daten darauf hin, dass der Metabolismus von Flecainid oder Pentazocin auch durch das Rauchen induziert werden kann.

Die Verabreichung von <Phantasiebezeichnung> an 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 4.8 Nebenwirkungen) 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 <Phantasiebezeichnung> Alkohol zu sich nahmen. Der Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> auf ein Minimum beschränkt oder vermieden werden.

Auch Monoaminoxidase A- und B-Hemmer verstärken die katecholaminergen Stoffwechselwege, jedoch auf andere Art als Bupropion. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Anwendung von <Phantasiebezeichnung> und Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) kontraindiziert, da die Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen auftreten, durch die gleichzeitige Anwendung erhöht wird (siehe 4.3 Gegenanzeigen). Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Sicherheit der Anwendung von <Phantasiebezeichnung> während der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Die Auswertung experimenteller Tierstudien gab keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Entwicklung des Embryos oder des Fötus, den Verlauf der Schwangerschaft sowie die perinatale oder postnatale Entwicklung. Die Exposition der Tiere entsprach jedoch nur der systemischen Exposition, die beim Menschen mit der empfohlenen Höchstdosis erreicht wird. Das Risikopotential für den Menschen ist daher unbekannt.

Schwangere Frauen sollten angehalten werden, ohne eine medikamentöse Behandlung mit dem Rauchen aufzuhören. <Phantasiebezeichnung> dürfen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Da Bupropion und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, ist Müttern, während der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> vom Stillen abzuraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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. Schwindel und Benommenheit wurden unter <Phantasiebezeichnung> berichtet. 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 <Phantasiebezeichnung> ihre diesbezüglichen Fähigkeiten nicht negativ beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung gibt Auskunft über unerwünschte Wirkungen aufgrund klinischer Erfahrung, eingeteilt nach Häufigkeit und Organsystemen. Es ist wichtig zu beachten, dass Raucherentwöhnung häufig mit Nikotinentzugssymptomen verbunden ist (z. B. Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Zittern, Schwitzen), von denen einige auch als Nebenwirkungen in Verbindung mit <Phantasiebezeichnung> erkannt wurden.

Bei der Beschreibung der Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkungen wurden folgende Vereinbarungen zugrunde gelegt:

sehr häufig ($>1/10$); häufig ($>1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($>1/1.000$, $<1/100$); selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$).

Herz-Kreislauf-System	Gelegentlich	Tachykardie, Blutdruckerhöhung (manchmal schwerwiegend), Gesichtsröte.
	Selten	Vasodilatation, orthostatische Hypotonie, Synkope.
ZNS	Sehr häufig	Schlaflosigkeit (siehe 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung)
	Häufig	Zittern, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Depression (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Ruhelosigkeit, Angst.
	Gelegentlich	Verwirrtheit.
	Selten	Krampfanfälle (siehe unten), Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Halluzinationen, Depersonalisation, Dystonie, Ataxie, Parkinsonismus, Muskelzucken, Koordinationsstörungen.
Endokrines und metabolisches System	Gelegentlich	Appetitlosigkeit.
	Selten	Schwankungen des Blutzuckerwertes.
Verdauungstrakt	Häufig	Trockener Mund, gastrointestinale Störungen einschließlich Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation.
Körper (allgemein)	Häufig	Fieber.
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie.
Leber und Gallenorgane	Selten	Erhöhte Leberenzyme, Gelbsucht, Hepatitis.
Haut/Überempfindlichkeit	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Schwitzen. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria.
	Selten	Schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Dyspnoe/Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock. Arthralgie, Myalgie und Fieber wurden im Zusammenhang mit Hautausschlag und anderen Symptomen, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten, ebenfalls berichtet. Diese Symptome können der Serumkrankheit ähneln. Ferner wurden Erythema multiforme und Stevens Johnson Syndrom berichtet. Exazerbation von Psoriasis.
Sinnesorgane	Häufig	Geschmacksstörungen.
	Gelegentlich	Tinnitus, Sehstörungen.

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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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 und Bewusstseinsverlust.

Obleich sich die meisten Patienten ohne Folgen erholten, wurden selten Todesfälle in Verbindung mit einer Überdosierung von Bupropion bei Patienten berichtet, die hohe Dosen des Wirkstoffs einnahmen.

Behandlung:

Im Falle einer Überdosierung wird die Aufnahme in ein Krankenhaus empfohlen.

Freihalten der Atemwege, Sauerstoffzufuhr und Ventilation sind zu gewährleisten. Eine Magenspülung kann angezeigt sein, wenn sie rasch nach der Einnahme durchgeführt wird. Die Anwendung von Aktivkohle wird ebenfalls empfohlen. Es ist kein spezifisches Antidot für Bupropion bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit, ATC-Code: N07B A02

Bupropion hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin) in die Neuronen mit nur minimaler Wirkung auf die Wiederaufnahme von Indolaminen (Serotonin) und ohne Hemmung der Monoaminoxidase. Der Mechanismus, durch den Bupropion die Fähigkeit von Patienten erhöht, vom Rauchen abstinent zu bleiben, ist unbekannt.

Es wird jedoch vermutet, dass diese Wirkung über noradrenerge und/oder dopaminerge Mechanismen verläuft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von 150 mg Bupropionhydrochlorid als Retardtablette an gesunde Probanden wurden nach ca. 2,5 – 3 Stunden max. Plasmakonzentrationen (C_{max}) von ca. 100 ng/ml beobachtet. Die AUC- und C_{max} -Werte von Bupropion und seiner aktiven Metaboliten Hydroxybupropion und Threohydrobupropion steigen über einen Dosisbereich von 50 - 200 mg nach Einzeldosen und über einen Dosisbereich von 300 - 450 mg/Tag nach wiederholter Dosierung proportional zur Dosis an. Die C_{max} - und AUC -Werte von Hydroxybupropion sind ca. 3- bzw. 14-mal so hoch wie die von Bupropion. Die C_{max} von Threohydrobupropion ist vergleichbar mit der von Bupropion, während die AUC von Threohydrobupropion ca. 5fach höher ist als die von Bupropion. Spitzenplasmawerte von Hydroxybupropion und Threohydroxybupropion werden ca. 6 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Bupropion erreicht. Die Plasmaspiegel von Erythrohydrobupropion (ein Isomer von Threohydrobupropion, das ebenfalls aktiv ist) sind nach Einzeldosen Bupropion nicht quantifizierbar.

Nach wiederholter Dosierung von Bupropion 150 mg zweimal täglich ist die C_{max} von Bupropion ähnlich der nach Einzeldosen. Für Hydroxybupropion und Threohydrobupropion sind die C_{max} -Werte im steady state höher (ca. 4- bzw. 7fach) als nach Einzeldosierung. Die Plasmaspiegel von Erythrohydrobupropion sind vergleichbar mit den Plasmaspiegeln von Bupropion im steady state. Der steady state von Bupropion und seiner Metaboliten wird innerhalb von 5 - 8 Tagen erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Bupropion ist nicht bekannt, die Daten zur Exkretion im Urin zeigen jedoch, dass mind. 87 % einer Dosis Bupropion resorbiert wird. Die Resorption von Bupropion wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinflusst.

Verteilung

Bupropion wird mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von ca. 2000 l verteilt.

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

Bupropion und seine aktiven Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Studien an Tieren haben gezeigt, dass Bupropion und seine aktiven Metaboliten die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta passieren.

Metabolisierung:

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 Isoenzym Cytochrom-P450 2B6 zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion metabolisiert wird, während die Isoenzyme Cytochrom-P450 1A2, 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 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

Bupropion und Hydroxybupropion sind beide Hemmstoffe des Isoenzym Cytochrom-P450 2D6 mit Ki-Werten von 21 bzw. 13,3 µM (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimittel und sonstige Wechselwirkungen).

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis 150 mg Bupropion unterschieden sich die C_{max} , die Halbwertszeit, T_{max} , die AUC oder die Clearance von Bupropion und seiner Hauptmetaboliten bei Rauchern und Nichtrauchern nicht.

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 - 45 Tage erhielten.

Elimination

Nach oraler Verabreichung von 200 mg ^{14}C Bupropion an Menschen wurden 87 % bzw. 10 % der radioaktiven Dosis im Urin und den Faeces nachgewiesen. Der Anteil des unverändert ausgeschiedenen Bupropions betrug nur 0,5 %; 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).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Der Einfluss einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Bupropion wurde nicht untersucht. Die Elimination der Hauptmetaboliten von Bupropion wird durch eine herabgesetzte Nierenfunktion möglicherweise beeinflusst (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Bupropion und seiner aktiven Metaboliten war bei Patienten mit schwacher bis mittelschwerer Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Probanden nicht statistisch signifikant verändert, obgleich zwischen individuellen Patienten eine höhere Variabilität beobachtet wurde (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). 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 war 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 4.3 Gegenanzeigen).

Ältere Patienten

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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien 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 nur 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 Hilfsstoffe

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Magnesium(stearat, palmitat, oleat)

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Carnaubawachs (als Politur)

Drucktinte:

Eisen(II, III)-oxid (E172)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über +25 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten Kaltform-Doppelaluminiumfolienblister (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).

Die Packungen enthalten 30, 40, 50, 60 oder 100 Retardtabletten. Jeder Blisterstreifen enthält 10 Retardtabletten. Nicht alle Packungsgrößen müssen auf dem Markt erhältlich sein.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Entsprechend zu vervollständigen.

8. ZULASSUNGSNUMMER

Entsprechend zu vervollständigen.

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Entsprechend zu vervollständigen.

10. STAND DER INFORMATION

Version: 6