ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wellbutrin XR 150 mg-Retardtabletten
Wellbutrin XR 300 mg-Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 150 mg oder 300 mg Bupropionhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

150 mg Tablette: cremeweiße bis hellgelbe runde Tablette, die auf einer Seite mit GS 5FV 150 mit schwarzer Tinte bedruckt und auf der anderen Seite unbedruckt ist.
300 mg Tablette: cremeweiße bis hellgelbe runde Tablette, die auf einer Seite mit GS 5YZ 300 mit schwarzer Tinte bedruckt und auf der anderen Seite unbedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Episoden einer Major Depression

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 150 mg einmal täglich. In klinischen Studien wurde keine optimale Dosis festgelegt. Wenn es bei dieser Dosierung innerhalb der ersten 4 Wochen zu keiner Besserung kommt, kann die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Zwischen den aufeinander folgenden Einzeldosen soll eine Zeitspanne von mindestens 24 Stunden liegen.
Der Wirkungseintritt von Bupropion wird mit 14 Tagen nach Behandlungsbeginn angenommen. Wie bei allen Antidepressiva kann die volle antidepressive Wirkung von Wellbutrin erst nach einigen Behandlungswochen feststellbar sein.

Um Symptomfreiheit zu erreichen sollten Patienten mit Depression mindestens 6 Monate lang behandelt werden.
Schlafstörungen, meist vorübergehender Natur, sind eine sehr häufige Nebenwirkung. Die Schlafstörungen können vermindert werden, wenn die Tabletten nicht vor dem Schlafengehen genommen werden (vorausgesetzt ein Abstand von 24 Stunden zwischen den einzelnen Dosen wird eingehalten).

Umstellen von Patienten auf Wellbutrin XR- Tabletten
Wenn Patienten von Bupropion Retardtabletten mit zweimaliger täglicher Einnahme auf Wellbutrin XR– Tabletten umgestellt werden, sollte, wenn möglich, die tägliche Gesamtdosis beibehalten werden.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Wellbutrin bei diesen Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Die Wirksamkeit bei älteren Patienten ist nicht eindeutig belegt. In einer klinischen Studie wurden ältere Patienten mit derselben Dosis wie Erwachsene behandelt (siehe Erwachsene). Eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Personen kann nicht ausgeschlossen werden.

Leberfunktionsstörungen
Wellbutrin muss mit Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen 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.

Nierenfunktionsstörungen
Die empfohlene Dosierung für diese Patienten beträgt 150 mg einmal täglich, da Bupropion und seine aktiven Metaboliten in solchen Patienten stärker akkumulieren können als gewöhnlich. (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Wellbutrin XR Tabletten sind als Ganzes einzunehmen. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden, da ansonsten das Risiko von Nebenwirkungen einschließlich Krampfanfällen erhöht ist.

Wellbutrin XR Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Absetzen der Therapie
Obwohl Absetzsymptome (eher an spontan gemeldeten Ereignissen als an Beurteilungsskalen gemessen) in klinischen Studien mit Wellbutrin nicht beobachtet wurden, sollte eine Ausschleichphase in Betracht gezogen werden. Bupropion ist ein selektiver Wiederaufnahmehemmer von Katecholaminen und ein Rebound-Effekt oder Absetzsymptome können nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Wellbutrin ist kontraindiziert bei Patienten, mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wellbutrin ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhältigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden.
- Wellbutrin ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen (epileptische Anfälle) leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben.
- Wellbutrin ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS).
- Wellbutrin ist 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).
- Wellbutrin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose.
- Wellbutrin ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa.
- Die gleichzeitige Anwendung von Wellbutrin und Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Wellbutrin 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 (epileptische Anfälle)

Die empfohlene Dosis von Wellbutrin darf nicht überschritten werden, da Bupropion mit einem dosisabhängigen Risiko von Krampfanfällen verbunden ist.
Die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen bei Bupropion Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung lag in klinischen Studien bei Dosierungen bis zu 450mg/Tag bei ca. 0,1%.

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

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).
- Alkoholmissbrauch (siehe auch Abschnitt 4.3);
- Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese;
- Diabetes, der mit zuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin behandelt wird
- die Anwendung von Stimulanzien oder Appetitzüglern.

Wellbutrin soll bei Patienten, die während der Behandlung mit Wellbutrin einen Krampfanfall erleiden, abgesetzt werden. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden.

Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

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. In der Literatur ist beschrieben, dass Arzneimittel die CYP2D6 inhibieren zu verminderten Konzentrationen von Endoxifen, einem aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen können. Daher soll auf die Anwendung von Bupropion während einer Tamoxifen Behandlung, nach Möglichkeit verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Neuropsychiatrische Störungen

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Das Krankheitsbild depressiver Erkrankungen ist mit einem erhöhten Risiko von Selbstmordgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Selbstmord verbunden. Das Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Besserung kommt, welche möglicherweise nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt. Die Patienten sollten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die klinische Erfahrung zeigt generell, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien der Genesung steigen kann.

Bei Patienten mit suizidbezogenen Ereignissen in der Anamnese und Patienten, die vor der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder –versuchen bekanntermaßen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Eine Meta-Analyse von Plazebo-kontrollierten Studien bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten im Alter unter 25 Jahren, im Vergleich zu Plazebo, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Zusammenhang mit Antidepressiva.

Die Therapie sollte insbesondere zu Beginn und nach Dosisveränderung mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, speziell jener mit erhöhtem Risiko, einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sollten auf die Notwendigkeit einer Überwachung auf jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten, Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen hingewiesen werden und sofort medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten. Es sollte bedacht werden, dass das Auftreten bestimmter neuropsychiatrischer Symptome sowohl mit der Grunderkrankung als auch mit der medikamentösen Therapie in Zusammenhang stehen könnte (siehe unten: Neuropsychiatrische Symptome einschließlich Manie und Bipolare Erkrankung; siehe Abschnitt 4.8.)

Bei Patienten, bei welchen Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, sollte eine Änderung des Behandlungskonzeptes, ein mögliches Absetzen des Präparates eingeschlossen, in Erwägung gezogen werden. Dies trifft besonders dann zu, wenn diese Symptome schwerwiegend sind, plötzlich auftreten oder nicht in der Anfangssymptomatik enthalten waren.

Neuropsychiatrische Symptome einschließlich Manie und Bipolare Erkrankung.
Über neuropsychiatrische Symptome ist berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Vorwiegend bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese wurde eine psychotische und manische Symptomatik beobachtet. Zusätzlich kann die Episode einer Major Depression auch den Beginn einer manisch-depressiven Erkrankung darstellen. Es wird allgemein angenommen (wenn auch nicht durch klinische Studien bestätigt), dass die alleinige Behandlung einer solchen Episode mit einem Antidepressivum die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer gemischten/manischen Episode bei Patienten mit entsprechendem Risiko für eine bipolare Erkrankung, erhöhen kann.
Limitierte klinische Daten über die Anwendung von Bupropion in Verbindung mit Stimmungsstabilisatoren bei Patienten mit bipolarer Erkrankung in der Anamnese deuten auf eine niedrige Rate des Kippens in die Manie.
Das Risiko einer bipolaren Erkrankung sollte abgeklärt werden, bevor eine Behandlung mit einem Antidepressivum in Erwägung gezogen wird. Die entsprechende Untersuchung sollte eine detaillierte psychiatrische Anamnese, einschließlich der Familiengeschichte in Hinblick auf Suizid, bipolare Erkrankung und Depression, beinhalten.

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

Es gibt nur wenig klinische Erfahrungswerte über die gleichzeitige Anwendung von Bupropion mit Elektrokrampftherapie (ECT). Bei einer ECT Therapie mit gleichzeitiger Bupropion Behandlung ist Vorsicht geboten.

<u>Überempfindlichkeit</u>

Wellbutrin muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn der Patient während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt. Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die Symptome nach Absetzen von Wellbutrin 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, die auf eine verzögerte Überempfindlichkeit hindeuten, beobachtet (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.

<u>Schwere Hautreaktionen (SCARs)</u>

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 Anwendung 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.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die klinische Erfahrung mit der Anwendung von Bupropion zur Behandlung der Depression bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist eingeschränkt. Es sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewandt werden. In Studien zur Raucherentwöhnung bei Patienten mit *ischaemischer kardiovaskulärer Erkrankung* wurde es im Allgemeinen gut vertragen (siehe Abschnitt 5.1).

Blutdruckerhöhung

Bei nichtdepressiven Patienten mit Hypertension Grad I induzierte Bupropion keine signifikante Blutdruckerhöhung. Demgegenüber wurde aus der klinischen Anwendung von Blutdruckerhöhung, die in einigen Fällen möglicherweise schwerwiegend war und eine Akutbehandlung erforderte, berichtet. Dies wurde bei Patienten mit oder ohne zuvor bestehenden 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 Wellbutrin in Erwägung gezogen werden.

Kombination von Wellbutrin zusammen mit einem transdermalen Nikotinpflaster (NTS) kann zu Blutdruckerhöhung führen.

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 plötzlichen Tod führen kann. Bei Patienten mit dem Brugada-Syndrom oder einer familiären Vorgeschichte mit Herzstillstand oder plötzlichem Tod ist Vorsicht geboten.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche - Bei Kindern und Jugendlichen mit schweren Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen ist die Behandlung mit Antidepressiva mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken und suizidalem Verhalten verbunden.

Eingeschränkte 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 Freiwilligen beobachtet, aber die Bupropionplasmaspiegel zeigten eine höhere Variabilität zwischen individuellen Patienten. Daher muss Wellbutrin mit Vorsicht bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Eingeschränkte Nierenfunktion - Bupropion wird hauptsächlich in Form seiner Metaboliten in den Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann daher Bupropion und seine aktiven Metaboliten 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 Arzneistoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten – Die Wirksamkeit bei älteren Patienten ist abweichend. In einer klinischen Studie wurde älteren Patienten dasselbe Dosis Regime verabreicht wie Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). Eine höhere Empfindlichkeit bei einigen älteren Personen kann nicht ausgeschlossen werden.

Beeinflussung von Urintests

Da Bupropion eine amphetamin-ähnliche chemische Struktur hat, beeinflusst es die Ergebnisse einiger schneller Urin-Tests, was zu falsch-positiven Resultaten, besonders für Amphetamine führen kann. Ein positives Ergebnis soll daher mit einer spezifischeren Methode bestätigt werden.

Ungeeignete Arten der Verabreichung

WELLBUTRIN XR ist nur zur oralen Verwendung geeignet. Es gibt Berichte über die Inhalation zerstoßener Tabletten oder die Injektion von aufgelöstem Bupropion. Dies könnte zu einer raschen Freisetzung, schnelleren Absorption und einer möglichen Überdosierung führen. Es wurde von Krampfanfällen und/oder Todesfällen berichtet, wenn Bupropion intranasal oder durch parenterale Injektion verabreicht wurde.

Serotonin-Syndrom

Nach dem Inverkehrbringen wurde über das Serotonin-Syndrom berichtet, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, wenn WELLBUTRIN XR zusammen mit einem serotonergen Wirkstoff wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin Norepinephrine Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen des Gemütszustandes (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) hervorrufen. Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Monoaminooxidase A- und B-Hemmer verstärken die katecholaminergen Stoffwechselwege, jedoch auf andere Art als Bupropion. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Anwendung von Wellbutrin und Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) kontraindiziert, da die Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen auftreten, durch die gleichzeitige Anwendung erhöht wird (siehe Abschnitt 4.3). Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Wellbutrin 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 (CYP 2D6) metabolisiert wird, hemmen Bupropion und sein Hauptmetabolit Hydroxybupropion den CYP 2D6-Stoffwechselweg. Die gleichzeitige Verabreichung von Bupropionhydrochlorid und Desipramin an gesunden Freiwilligen, von denen bekannt war, dass sie beträchtliche CYP 2D6-Isoenzym 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.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die überwiegend über CYP 2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, soll in deren unteren Dosierungsbereich begonnen werden. Dazu gehören bestimmte Antidepressiva (z. B. Desipramin, Imipramin,), Antipsychotika (z. B. Risperidon, Thioridazin), Betablocker (z. B. Metoprolol), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Typ 1C Antiarrhythmika (z. B. Propafenon, Flecainid). Wenn Wellbutrin zusätzlich zu einer Behandlung verabreicht wird, 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 Wellbutrin sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.
Nach dem Inverkehrbringen wurde über das Serotonin-Syndrom berichtet, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, wenn WELLBUTRIN XR zusammen mit einem serotonergen Wirkstoff wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Norepinephrine Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die metabolische Aktivierung durch CYP2D6 benötigen (z.B. Tamoxifen), kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP2D6-Inhibitoren wie z. B. Bupropion vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl Citalopram (ein SSRI) nicht primär über CYP2D6 metabolisiert wird, erhöhte, in einer Studie, Bupropion die C_{max} und AUC von Citalopram um 30% bzw. 40%.

Die gleichzeitige Verabreichung von Digoxin und Bupropion kann zu einem verminderten Digoxinspiegel führen. Wie aus einer cross-over Studie hervorgeht, war bei gesunden Freiwilligen Digoxin AUC 0-24 h vermindert und die renale Clearance erhöht. Behandelnde Ärzte sollten sich darüber bewusst sein, dass die Digoxinspiegel nach Absetzen von Bupropion ansteigen können und der Patient sollte daher hinsichtlich einer möglicher Digoxintoxizität genau beobachtet werden.

<u>Wirkung anderer Arzneimittel auf Bupropion:</u>

Bupropion wird zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion vor allem über das Cytochrom-P450 2B6 verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die den Metabolismus von Bupropion über das CYP 2B6 Isoenzym beeinflussen können (z. B. CYP2B6-Substrate, Cyclophosphamid, Ifosfamid und CYP2B6-Inhibitoren: Orphenadrin, Ticlopidin, Clopidogrel) kann zu erhöhten Bupropionplasmaspiegeln und niedrigeren Spiegeln des aktiven Metaboliten Hydroxybupropion führen. Die klinischen Folgen der Inhibition des Metabolismus von Bupropion über das CYP2B6 Enzym und die daraus folgenden Änderungen im Verhältnis Bupropion zu Hydroxybupropion sind derzeit unbekannt.

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.
In einer Serie von Studien an gesunden Freiwilligen verringerte Ritonavir (100 mg zweimal täglich oder 600 mg zweimal täglich) oder Ritonavir 100 mg plus Lopinavir 400 mg *(Kaletra®)* zweimal täglich die Plasmaspiegel von Bupropion und seiner Hauptmetaboliten dosisabhängig um 20 – 80 % (siehe Abschnitt 5.2.). In ähnlicher Weise verringerte Efavirenz 600 mg einmal täglich während zweier Wochen die Exposition von Bupropion um ungefähr 55% in gesunden Probanden. Die klinischen Auswirkungen dieser verminderten Exposition sind unklar, könnten aber verminderte Wirksamkeit in der Behandlung einer Major Depression einschließen. Bei Patienten die eines dieser Arzneimittel

erhalten könnte eine Erhöhung der Bupropiondosis notwendig sein; die empfohlene Höchstdosis darf jedoch nicht überschritten werden.

Andere Wechselwirkungen:

Die Verabreichung von Wellbutrin 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 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 Wellbutrin Alkohol zu sich nahmen. Der Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Wellbutrin auf ein Minimum beschränkt oder vermieden werden.

Es gibt keine pharmakokinetischen Studien mit Bupropion und gleichzeitig verabreichten Benzodiazepinen. Basierend auf *in vitro* Untersuchungen der beteiligten Stoffwechselwege ist eine solche Interaktion nicht anzunehmen. Nach gleichzeitiger Gabe von Bupropion und Diazepam bei gesunden Freiwilligen war die Sedierung geringer als bei alleiniger Verabreichung von Diazepam.

Es gab keine systematische Evaluierung der Kombination von Bupropion mit Antidepressiva (andere als Desipramin und Citalopram), Benzodiazepinen (andere als Diazepam) oder Neuroleptika. Es gibt nur limitierte klinische Erfahrung mit Johanniskraut.

Kombination von Wellbutrin zusammen mit einem transdermalen Nikotinpflaster (NTS) kann zu Blutdruckerhöhung führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In einigen epidemiologischen Studien zur Auswirkung auf die Schwangerschaft, nach Behandlung der Mutter mit Bupropion im ersten Trimester, wurde eine Assoziation mit erhöhtem Risiko von gewissen angeborenen kardiovaskulären Missbildungen, speziell von Ventrikelseptumdefekt und linkem Abfluss Trakt Herzfehler, berichtet. Diese Feststellungen sind nicht einheitlich über die Studien. Tierstudien geben keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkung im Hinblick auf Fortpflanzungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Wellbutrin XR sollte nicht während einer Schwangerschaft verwendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Bupropion und alternative Behandlungen sind nicht möglich.

Stillzeit:

Bupropion und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Die Entscheidung ob das Stillen oder die Bupropiontherapie abgebrochen wird, sollte unter in Betrachtnahme des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils einer Bupropiontherapie für die Mutter getroffen werden.

Fertilität:

Es gibt keine Daten zum Effekt von Bupropion auf die menschliche Fruchtbarkeit. Eine Fortpflanzungsstudie bei Ratten zeigte keine Hinweise auf Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (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 Wellbutrin ihre diesbezüglichen Fähigkeiten nicht negativ beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung gibt Auskunft über unerwünschte Wirkungen aufgrund klinischer Erfahrung, eingeteilt nach Häufigkeit und Organsystemen.
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), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	häufig Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria Schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, Dyspnoe/Bronchospasmen und anaphylaktischer Schock Es wurde über Arthralgie, Myalgie und Fieber in Verbindung mit Rash und anderen Symptomen berichtet. Dies deutet auf eine verzögerte Hypersensitivität hin. Die Symptome können der Serumkrankheit ähneln.
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Häufig Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Appetitlosigkeit Gewichtsverlust Schwankungen des Blutzuckerwertes Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.2.) Ruhelosigkeit, Angst Depression (siehe Abschnitt 4.4), Verwirrtheit Aggressives Verhalten, Feindseligkeit, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Halluzinationen, ungewöhnliche Träume einschließlich Albträume, Depersonalisation, Wahnvorstellungen, paranoide Gedanken Suizidgedanken, suizidales Verhalten (siehe unten***) Psychosen, Dysphemie, Panikattacken

Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt	Kopfschmerzen Tremor, Schwindel, Störung der Geschmacksempfindung Konzentrationsstörungen Krampfanfälle (siehe unten **) Dystonie, Ataxie, Parkinsonismus, Inkoordination, Gedächtnisstörungen, Parästhenie, Synkope Serotonin-Syndrom (siehe unten ****)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich Sehr selten	Tachykardie Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich Sehr selten	Blutdrucksteigerung (manchmal schwerwiegend), Gesichtsröte Vasodilatation, posturale Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig	Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen inklusive Übelkeit und Erbrechen Bauchschmerzen, Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erhöhte Leberenzyme, Gelbsucht, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	Häufig Sehr selten Nicht bekannt	Rash, Pruritus, Schwitzen Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Exacerbation von Psoriasis, Alopezie 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	Änderung in der Miktionsfrequenz und/oder Harnretention, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber, Brustschmerzen, Asthenie

* Überempfindlichkeit kann sich in Form von Hautreaktionen zeigen. Siehe "Erkrankungen des Immunsystems" und "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes".

** 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).

*** Über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Bupropiontherapie oder kurz nach Behandlungsabbruch wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**** Das Serotonin-Syndrom kann als Folge einer Wechselwirkung zwischen Bupropion und einem serotonergen Arzneimittel wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Norepinephrine Wiederaufnahmehemmern (SNRI) 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN, ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es wurde über akute Überdosierungen, die die therapeutische Höchstdosis um das 10fache überschritten, berichtet. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen führte Überdosierung zu Symptomen wie Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust und/oder Veränderungen des EKGs wie Überleitungsstörungen, (einschließlich QRS-Verlängerungen), Arrhythmien und Tachykardie. Über QTc-Verlängerung wurde ebenfalls berichtet. Im Allgemeinen trat diese in Zusammenhang mit QRS Verlängerung und erhöhter Herzfrequenz auf. Obgleich 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. Es wurde auch über ein Serotonin-Syndrom berichtet.

Behandlung:
Im Falle einer Überdosierung wird die Aufnahme in ein Krankenhaus empfohlen. EKG und Vitalzeichen müssen überwacht 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 entsprechend der klinischen Erfordernisse durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX12

Wirkmechanismus

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 Monoaminooxidase.

Der Wirkmechanismus von Bupropion als Antidepressivum 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 im Rahmen eines klinischen Programms untersucht. Von den Teilnehmern wurden 1.155 mit Wellbutrin XR und 1.868 mit Wellbutrin SR behandelt. Zur Wirksamkeit von Wellbutrin XR liegen sieben Studien, drei aus der EU und vier aus den USA, vor: Die Dosierung betrug in der EU bis zu 300 mg/Tag, während sie in den USA flexibel innerhalb einer Bandbreite von bis zu 450 mg/Tag gehandhabt wurde. Hinzu kommen 9 unterstützende Studien über die Behandlung von MDD mit Wellbutrin SR, basierend auf der Bioäquivalenz von Wellbutrin XR (einmal täglich) und Wellbutrin SR-Tablette (zweimal täglich).

Gemessen an der Gesamtpunktezahl nach der Montgomery-Asberg Depression Rating Skala (MADRS) zeigte Wellbutrin XR eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo in einer von zwei identischen Studien mit Dosierungen zwischen 150 und 300 mg. Auch die Response- und Remissionsraten waren mit Wellbutrin XR signifikant höher als beim Placebo. Zwar wurde in einer dritten Studie an älteren Patienten statistisch beim Primärparameter, der mittleren Abweichung vom Ausgangswert nach MADRS (Endpunkt: Last Observation Carried Forward endpoint), keine Überlegenheit gegenüber dem Placebo festgestellt, doch eine Sekundäranalyse (Observed Case) ergab sehr wohl eine statistisch signifikante Wirkung.

Gemessen am primären Endpunkt konnte in zwei von vier US-Studien ein signifikanter Nutzen nachgewiesen werden (300-450 mg). Eine der beiden positiven Studien, war eine placebokontrollierte Studie an MDD-Patienten, die andere eine aktiv kontrollierte Studie an MDD-Patienten.

In einer Rückfall-Präventions-Studie wurden Patienten, die auf eine achtwöchige Open-label-Akutbehandlung mit Wellbutrin SR (300 mg/Tag) angesprochen hatten, für einen Zeitraum von weiteren 44 Wochen randomisiert entweder einer Wellbutrin SR-Gruppe oder einer Placebogruppe zugeteilt. Wellbutrin SR zeigte gemessen am Primary-Outcome-Measure eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo ($P < 0,05$). Die Wirkung blieb während der 44-wöchigen doppelt verblindeten Follow-up-Periode in jeweils 64% (Wellbutrin) bzw. 48% (Placebo) der Fälle aufrecht.

Klinische Sicherheit

Der prospektive beobachtete Anteil an kardialen Geburtsfehlern bei Schwangerschaften mit pränataler Exposition zu Bupropion im ersten Trimester war 9/675 (1,3%) im internationalen „Pregnancy Registry“.

Bei einer retrospektiven Studie war der Anteil an angeborenen Missbildungen oder kardiovaskulären Missbildungen, unter mehr als tausend Expositionen zu Bupropion im ersten Trimester, nicht größer verglichen mit der Anwendung von anderen Antidepressiva.

In einer retrospektiven Analyse der Daten des „National Birth Defects Prevention Study“ wurde eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines linken Abfluss Trakt Herzfehlers bei Säuglingen und selbst berichteter mütterlicher Verwendung von Bupropion in der frühen Schwangerschaft berichtet. Keine Assoziation wurde beobachtet zwischen mütterlicher Bupropion Verwendung und einer anderen Art von Herzfehlern oder mit allen Kategorien an Herzfehlern gemeinsam.

Eine weitere Analyse der Daten vom „Slone Epidemiology Center Birth Defects Study“ fand keinen statistisch signifikanten Anstieg des linken Abfluss Trakt Herzfehlers mit mütterlicher Bupropion Verwendung. Dennoch wurde eine statistisch signifikante Assoziation von Ventrikelseptumdefekten nach der Verwendung von Bupropion alleine während des ersten Trimesters beobachtet.

In einer Studie an gesunden Freiwilligen wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen von Bupropion Retard-Filmtabletten (450mg/Tag) im Vergleich mit Placebo auf das QTcF-Intervall nach 14 Tage Aufdosierung zum steady state, beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von 300 mg Bupropionhydrochlorid als Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung an gesunden Freiwilligen wurden nach ca. 5 Stunden max. Plasmakonzentrationen (C_{max}) von ca. 160 ng/ml beobachtet. Im steady state sind die C_{max} und AUC Werte von Hydroxybupropion ungefähr das 3 respektive 14fache der Werte von Bupropion. Die C_{max} von Threohydrobupropion ist im steady state vergleichbar mit der von Bupropion, während die AUC von Threohydrobupropion ca. 5fach höher ist als die von Bupropion. Die Plasmakonzentrationen von Erythrohydrobupropion hingegen sind denen von Bupropion vergleichbar.
Maximale Plasmawerte von Hydroxybupropion werden ca. 7 Stunden, von Threohydroxybupropion und Erythrohydrobupropion 8 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis Bupropion erreicht.
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 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.
Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie an gesunden Freiwilligen zeigen, dass Bupropion die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und an den striatalen Dopamin-Wiederaufnahme-Transportern bindet (ungefähr 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 CYP- 2B6 zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion metabolisiert wird, während die CYP-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 Abschnitt 4.5).
Das Potential von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion, das Cytochrom-P450-System zu hemmen, wurde nicht untersucht.
Bupropion und Hydroxybupropion sind beide Hemmstoffe des Isoenzyms Cytochrom-P450 2D6 mit Ki-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 - 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 Eliminationshalbwertzeit von Bupropion beträgt ca. 20 Stunden.
Die Eliminationshalbwertzeit von Hydroxybupropion beträgt ca. 20 Stunden, die Eliminationshalbwertzeiten von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion sind länger (37 bzw. 33 Stunden), die AUC-Werte im steady state sind höher (8- bzw. 1,6fach) als die von Bupropion.
Der steady state von Bupropion und seiner Metaboliten wird innerhalb von 8 Tagen erreicht.

Die unlösliche Kapselhülle der Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung kann während der Darmpassage intakt bleiben und mit den Faeces ausgeschieden werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Die Ausscheidung von Bupropion und seiner aktiven Hauptmetaboliten wird durch eine herabgesetzte Nierenfunktion möglicherweise vermindert. Limitierte Daten von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder moderater bis hochgradiger Nierenfunktionsstörung zeigten erhöhte Plasmaspiegel von Bupropion und/oder seiner Metaboliten (siehe Abschnitt 4.4.).

Leberfunktionsstörungen
Die Pharmakokinetik von Bupropion und seiner aktiven Metaboliten war bei Patienten mit schwacher bis mittelschwerer Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Freiwilligen nicht statistisch signifikant verändert, obgleich zwischen individuellen 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 Freiwilligen 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 Freiwilligen. 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 Freiwilligen (siehe Abschnitt 4.3).

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 Abschnitt 4.4).

Freisetzung von Bupropion im Körper unter Alkoholeinfluss
In vitro Tests zeigten, dass Bupropion bei hohen Alkoholkonzentration (bis zu 40%) schneller aus der Retardform freigesetzt wird (bis zu 20% lösten sich nach 2 Stunden) (siehe Abschnitt 4.5)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fortpflanzungstoxizitätsstudien bei Ratten, bei Exposition entsprechend jener der maximal empfohlenen humanen Dosis (basierend auf systemischen Daten nach Exposition) zeigten keine Nebenwirkungen hinsichtlich Fertilität, Schwangerschaft und fötaler Entwicklung. Fortpflanzungs-Toxizitätsstudien bei

Kaninchen, behandelt mit Dosen bis zu 7 mal der maximal empfohlenen humanen Dosis , basierend auf einer mg/m2 Grundlage (es sind keine systemischen Daten der Exposition verfügbar), zeigten nur einen schwachen Anstieg bei Abweichungen des Skelettes (vermehrtes Auftreten von verbreiteten anatomischen Abweichungen einer zusätzlichen Brustrippe und verspätete Ossifikation der Fingerknochen). Außerdem wurde, bei einer mütterlichen toxischen Dosis, eine Abnahme des Kaninchen Fötusgewichtes berichtet.

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 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Polyvinylalkohol
Glyceryldibehenat

Filmüberzug

Erster Überzug:
Ethylcellulose
Povidon K-90
Macrogol 1450
Zweiter Überzug:
Macrogol 1450
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer Dispersion (Eudragit L30 D-55)
Siliciumdioxid
Triethylcitrat

Drucktinte:
Schwarze Drucktinte (Opacode S-1-17823).
Opacode S-1-17823 besteht aus Schellackglasur ~45% (20% verestert), Eisenoxid schwarz (E172) und Ammoniumhydroxid 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 vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße, undurchsichtige Flaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE), die einen Trocknungsmittelbehälter für die Aktivkohle/Kieselsäuregel-Kombination enthalten und mit einem kindersicheren Verschluss samt induktionsversiegelter Membran versehen sind.

150 mg: 7, 30, 90 und 90 (3x30) Tabletten
300 mg: 7, 30, 90 und 90 (3x30) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Wellbutrin XR 150 mg – Retardtabletten	1-26840
Wellbutrin XR 300 mg – Retardtabletten	1-26841

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.01.2007/ 22.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.