

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zyban 150 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 150 mg Bupropionhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zyban Retardtabletten sind angezeigt zur Hilfe bei der Raucherentwöhnung nikotinabhängiger Patienten in Verbindung mit unterstützenden motivierenden Maßnahmen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene**

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 aufeinander folgenden 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 Zyban vor dem Schlafengehen vermieden wird (vorausgesetzt, es liegen wenigstens 8 Stunden zwischen den Einzeldosen).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Personen

Zyban muss bei älteren Personen mit Vorsicht angewendet werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Personen kann nicht ausgeschlossen werden. Die empfohlene Dosierung für ältere Personen beträgt 150 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Zyban muss 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.

Nierenfunktionsstörung

Zyban muss mit Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Die empfohlene Dosierung für diese Patienten beträgt 150 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zyban sollte in Übereinstimmung mit 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.

Die Patienten sollten für 7 bis 9 Wochen behandelt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn nach 7 Wochen keine Wirkung beobachtet wurde.

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

Zyban kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Absetzen der Behandlung

Auch wenn keine Absetzsymptome beim Absetzen von Zyban erwartet werden, kann ein Ausschleichen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Zyban 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).

Zyban ist kontraindiziert bei Patienten mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa.

Zyban ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose.

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

Zyban ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung in der Krankheitsgeschichte, da das Arzneimittel während der depressiven Phase der Erkrankung manische Episoden auslösen kann.

Zyban ist Patienten nicht zu verabreichen, die bereits mit einem anderen Bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um eine Überdosierung zu vermeiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungKrampfanfälle (epileptische Anfälle)

Die empfohlene Dosis von Zyban 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 1.000).

Es besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei Anwendung von Zyban Krampfanfälle auftreten, wenn prädisponierende Risikofaktoren vorliegen, die die Krampfschwelle herabsetzen. Daher darf Zyban 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 Zyban verschrieben wird, sollte eine Tageshöchstdosis von 150 mg für die restliche Dauer der Behandlung in Betracht gezogen werden;
- Alkoholmissbrauch (siehe auch Abschnitt 4.3);
- Schädel-Hirn-Trauma in der Krankheitsgeschichte;
- Diabetes, der mit Zucker senkenden Arzneimitteln oder Insulin behandelt wird;
- die Anwendung von Stimulantien oder Appetitzüglern.

Zyban 150 mg Retardtabletten

Patienten, die während der Behandlung mit Zyban einen Krampfanfall erleiden, müssen Zyban 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 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 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

Bei Zyban 150 mg Retardtabletten handelt es sich um einen zentral wirkenden Noradrenalin/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer. Über neuropsychiatrische Reaktionen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 und suizidalem Verhalten (einschließlich Suizidversuch), wurde bei Patienten beim Versuch der Raucherentwöhnung beobachtet. Von diesen Symptomen wurde auch während der Behandlung mit Zyban berichtet, wobei diese im Allgemeinen zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftraten.

Bupropion ist in einigen Ländern zur Behandlung von depressiven Erkrankungen zugelassen. Eine Meta-Analyse placebo-kontrollierter klinischer Studien über die Anwendung von antidepressiven Arzneimitteln bei Erwachsenen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) und anderen psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten unter 25 Jahren ein erhöhtes Risiko von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten in Zusammenhang mit dem Gebrauch von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo.

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 Missbrauchspotenzial. Studien zum Missbrauchspotenzial beim Menschen und um-

fangreiche klinische Erfahrung zeigen jedoch, dass Bupropion ein geringes Missbrauchspotenzial hat.

Überempfindlichkeit

Zyban muss abgesetzt werden, wenn der Patient während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt.

Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die Symptome nach Absetzen von Zyban 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 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.

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 Abschnitt 4.8) 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 Zyban in Erwägung gezogen werden.

Begrenzte Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass durch die Kombination der Anwendung von Zyban 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.

Brugada-Syndrom

Bupropion kann das Brugada-Syndrom, eine seltene Erbkrankheit des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen EKG-Änderungen (ST-Streckenhebung und ano-

male T-Wellen in der rechten Brustwandableitung), demaskieren, welches zum Herzstillstand und/oder plötzlichen Tod führen kann. Bei Patienten mit dem Brugada-Syndrom oder Risikofaktoren wie einer familiären Vorgeschichte mit Herzstillstand oder plötzlichem Tod ist Vorsicht geboten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen – Die klinische Erfahrung mit Bupropion zeigte keine Unterschiede zwischen älteren und anderen erwachsenen Patienten in Hinsicht auf die Verträglichkeit. Jedoch kann eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden; daher ist 150 mg einmal täglich die empfohlene Dosierung bei diesen Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung – Bupropion wird extensiv in der Leber zu seinen aktiven Metaboliten verstoffwechselt, die weiter metabolisiert werden. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Bupropion bei Patienten mit einer milden bis mittelschweren Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet, aber die Bupropionplasmaspiegel zeigten eine höhere Variabilität zwischen individuellen Patienten. Daher muss Zyban 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 Leberfunktionsstörung müssen engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen (z. B. Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Krampfanfälle) überwacht werden, die auf hohe Arzneistoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können.

Nierenfunktionsstörung – Bupropion wird hauptsächlich in Form seiner Metaboliten in den Urin ausgeschieden. 150 mg einmal täglich ist daher die empfohlene Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, da Bupropion und seine wirksamen Metaboliten in einem größeren Ausmaß als gewöhnlich akkumulieren können (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Der Patient muss engmaschig auf mögliche unerwünschte Wirkungen überwacht werden, die auf hohe Arzneistoff- oder Metabolitenspiegel hinweisen können.

Beeinflussung von Urinuntersuchungen

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

Unsachgemäße Verabreichungswege

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

Serotoninsyndrom

Nach Markteinführung gab es Berichte über das Serotoninsyndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei gleichzeitiger Verabreichung von Zyban 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

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen, darf Zyban 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 Abschnitt 4.4).

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 Bupropionhydrochlorid und Desipramin an gesunde Probanden, von denen bekannt war, dass sie relativ rasche CYP2D6-Metabolisierer sind, führte zu einem hohen (2- bis 5fachen) Anstieg der C_{max} und der AUC von Desipramin. Die Hemmung von CYP2D6 dauerte mindestens bis zum 7. Tag nach der letzten Dosis Bupropionhydrochlorid 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, Paroxetin), Antipsychotika (z. B. Risperidon, Thioridazin), Betablocker (z. B. Metoprolol) und Typ-1C-Antiarrhythmika (z. B. Propafenon, Flecainid). Wenn Zyban 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 Be-

handlung mit Zyban sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewägt werden.

Nach Markteinführung gab es Berichte über das Serotoninsyndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei gleichzeitiger Verabreichung von Zyban 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 nicht hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert wird, erhöhte Bupropion in einer Studie C_{max} und AUC von Citalopram um 30 % bzw. 40 %.

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Bupropion
Bupropion wird vor allem über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2B6 (CYP2B6) zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Gleichzeitige Verabreichung von Zyban mit Arzneimitteln, die die Metabolisierung von Bupropion über CYP2B6 beeinflussen können (z. B. 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 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, 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 %. Patienten, die eines dieser Arzneimittel einnehmen, können höhere Dosen an Bupropion benötigen; die empfohlene Höchstdosis von Bupropion sollte jedoch nicht überschritten werden.

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

Andere Wechselwirkungen

Rauchen ist mit einem Anstieg der CYP1A2 Aktivität verbunden. Nach Beendigung des Rauchens kann 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 CYP1A2 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 CYP1A2 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 Zyban 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 Zyban Alkohol zu sich nahmen. Der Alkoholkonsum sollte während der Behandlung mit Zyban auf ein Minimum beschränkt oder vermieden werden.

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

Studien deuten darauf hin, dass die Verfügbarkeit von Bupropion erhöht sein kann, wenn Bupropion Retardtabletten mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zyban 150 mg Retardtabletten



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien zu Schwangerschafts-Ausgängen 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). Zyban sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Schwangere Frauen sollten angehalten werden, ohne eine medikamentöse Behandlung mit dem Rauchen aufzuhören.

Stillzeit

Bupropion und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Die Entscheidung darüber, nicht zu stillen oder auf die Behandlung mit Zyban zu verzichten, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Neugeborene/den Säugling und des Nutzens der Behandlung mit Zyban 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. Schwindel und Benommenheit wurden unter Zyban 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 Zyban ihre diesbezüglichen Fähigkeiten nicht negativ beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung gibt Auskunft über unerwünschte Wirkungen aufgrund klinischer Erfahrung, eingeteilt nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse). 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 Zyban erkannt wurden.

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).

Siehe Tabelle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	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.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Appetitlosigkeit
	Selten	Schwankungen des Blutzuckerwertes
	Nicht bekannt	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.2)
	Häufig	Depression (siehe Abschnitt 4.4), Agitiertheit, Angst
	Gelegentlich	Verwirrtheit
	Selten	Reizbarkeit, aggressives/feindseliges Verhalten, Halluzinationen, Depersonalisation, ungewöhnliche Träume einschließlich Alpträume
	Sehr selten	Wahnvorstellungen, wahnhafte Störungen, Unruhe, Aggressivität
	Nicht bekannt	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten***, Psychose, Dysphemie, Panikattacke
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Zittern, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen
	Selten	Krampfanfälle (siehe unten**), Dystonie, Ataxie, Parkinsonismus, Koordinationsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Parästhesien, Synkope
	Nicht bekannt	Serotoninsyndrom****
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Blutdruckerhöhung (manchmal schwerwiegend), Gesichtsröte
	Selten	Vasodilatationen, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Trockener Mund, gastrointestinale Störungen einschließlich Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Erhöhte Leberenzyme, Gelbsucht, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Schwitzen
	Selten	Ferner wurden Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Exazerbation von Psoriasis
	Nicht bekannt	Verschlimmerung des systemischen Lupus erythematoses, kutaner Lupus erythematoses, akute generalisierte exanthematische Pustulose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten	Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Änderungen in der Miktionsfrequenz und/oder Harnretention
	Sehr selten	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie

* Überempfindlichkeit kann sich äußern in Hautreaktionen (siehe „Erkrankungen des Immunsystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

- ** 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 und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Bupropion 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, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen, die die 10fache therapeutische Höchstdosis überschritten, wurden berichtet. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen führte Überdosierung zu Symptomen wie Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust und/oder Veränderungen im EKG wie Reizleitungsstörungen (einschließlich Verbreiterung des QRS-Komplexes), Arrhythmien und Tachykardien. QTc-Verlängerungen wurden ebenfalls berichtet, waren aber meist verbunden mit Verbreiterungen des QRS-Komplexes und erhöhter Herzfrequenz. Obgleich sich die meisten Patienten ohne Folgen erholten, wurden selten Todesfälle in Verbindung mit Bupropion bei Patienten berichtet, die den Wirkstoff weit überdosierten. 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, durch den Bupropion die Fähigkeit von Patienten er-

höht, vom Rauchen abstinenz zu bleiben, ist unbekannt.

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

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Nach oraler Verabreichung von 150 mg Bupropionhydrochlorid als Retardtablette an gesunde Probanden wurden nach ca. 2,5 bis 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 bis 200 mg nach Einzeldosen und über einen Dosisbereich von 300 bis 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 Threohydrobupropion 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 bis 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.

Zwei Studien mit Zyban 150 mg Retardtabletten an gesunden Freiwilligen deuten darauf hin, dass die Verfügbarkeit von Bupropion bei Einnahme von Zyban 150 mg Retardtabletten mit einer Mahlzeit erhöht sein kann. Erfolgte die Einnahme von Zyban 150 mg Retardtabletten nach einem fettreichen Frühstück, waren in diesen beiden Studien die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) um 11 % bzw. 35 % erhöht, während die Gesamtverfügbarkeit von Bupropion (AUC) um 16 % bzw. 19 % erhöht war.

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

Biotransformation

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

In vitro-Studien zeigen, dass Bupropion vor allem über das CYP2B6 zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion metabolisiert wird, während die CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 und 2E1 weniger beteiligt sind. Im Gegensatz dazu verläuft die Bildung von

Zyban 150 mg Retardtabletten



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 μM (siehe Abschnitt 4.5).

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 bis 45 Tage erhielten.

Elimination

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

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Hydroxybupropion beträgt ca. 20 Stunden, die Eliminationshalbwertszeiten von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion sind länger (37 bzw. 33 Stunden).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Elimination von Bupropion und seinen wirksamen Hauptmetaboliten kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein. Begrenzte Daten von Patienten mit terminalem Nierenversagen oder mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion zeigen, dass die verfügbare Konzentration von Bupropion und/oder seinen Metaboliten erhöht war (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Bupropion und seiner aktiven Metaboliten war bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Probanden nicht statistisch signifikant verändert, obgleich zwischen 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 Probanden wesentlich er-

höht (mittlere Differenz ca. 70 % bzw. 3fache) und variierten stärker; die mittlere Halbwertszeit war ebenfalls länger (um ca. 40 %). Im Fall von Hydroxybupropion waren die mittlere C_{max} niedriger (um ca. 70 %), die mittlere AUC tendenziell höher (um ca. 30 %), die mediane T_{max} später (um ca. 20 Stunden) und die mittleren Halbwertszeiten länger (um ca. das 4fache) als bei gesunden Probanden. Im Fall von Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion waren die mittlere C_{max} tendenziell niedriger (um ca. 30 %), die mittlere AUC tendenziell höher (um ca. 50 %), die mediane T_{max} später (um ca. 20 Stunden) und die mittlere Halbwertszeit länger (um ca. das 2fache) als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Personen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In 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

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Carnaubawachs

Drucktinte

Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Die Faltschachtel enthält kindergesicherte Kaltform-Doppelaluminiumfolienblisterpackungen (PA-Aluminium-PVC/Papier-Aluminium).

Die Packungen enthalten 30, 40, 50, 60 oder 100 Retardtabletten. Jeder Blisterstreifen enthält 10 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de



Zyban 150 mg Retardtabletten

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 49008.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

28. Juni 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PAE 25211

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt