RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zyban 150 mg comprimés à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 mg de chlorhydrate de bupropion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé blanc, pelliculé, biconvexe et rond, portant la mention « GX CH7 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zyban est indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Il est recommandé de débuter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac et de décider d'une date précise d'arrêt au cours des deux premières semaines de traitement par Zyban (de préférence au cours de la deuxième semaine).

La posologie initiale est de 150 mg par jour pendant les six premiers jours, puis de
300 mg/jour en 2 prises quotidiennes à partir du 7ème jour.

Il faut laisser un intervalle d'au moins 8 heures entre les prises.

La posologie maximale est de 150 mg par prise, et de 300 mg par jour. Elle ne doit en aucun cas être dépassée.

L'insomnie est un effet indésirable très fréquent qui peut être réduit en évitant de prendre Zyban à l'heure du coucher (à condition de respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre les prises).

Population pédiatrique

L'utilisation de Zyban chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée, compte tenu de l'absence de données de tolérance et d'efficacité chez ces patients.

Personnes âgées

Zyban doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, en raison d'une possible sensibilité individuelle accrue. La posologie recommandée chez les personnes âgées est de 150 mg par jour en une prise (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Zyban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Compte tenu d'une variabilité plus élevée des paramètres pharmacocinétiques chez les patients en insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg en une prise par jour.

Insuffisance rénale

Zyban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg par jour en une prise (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Zyban doit être utilisé en accord avec les recommandations concernant le sevrage tabagique.

Le prescripteur devra évaluer la motivation du patient à arrêter de fumer. Les traitements d'aide au sevrage tabagique ont plus de chances de réussir chez les patients motivés et bénéficiant d'un soutien de la motivation.

La durée du traitement est de 7 à 9 semaines. En l'absence d'efficacité à la septième semaine, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement par Zyban.

Les comprimés de Zyban doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés ni mâchés étant donné que ceci peut mener à un risque accru d'effets indésirables, y compris de convulsions.

Zyban peut être pris avec ou sans aliments (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Arrêt du traitement
Bien que la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement paraisse improbable, une décroissance posologique progressive peut être envisagée.

4.3 Contre-indications

Zyban est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Zyban est contre-indiqué chez les patients présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif.

Zyban est contre-indiqué chez les patients présentant une tumeur connue du système nerveux central (SNC).

Zyban est contre-indiqué chez les patients qui, à un moment quelconque du traitement, entament un sevrage alcoolique soudain ou un sevrage de tout autre médicament dont l'interruption entraîne un risque de convulsions (en particulier les benzodiazépines et les produits apparentés).

Zyban est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté une boulimie ou une anorexie mentale diagnostiquée.

L'utilisation de Zyban est contre-indiquée chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

L'association de Zyban aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'arrêt des IMAO irréversibles et le début du traitement par Zyban. Pour les IMAO réversibles, un intervalle de 24 heures est suffisant.

Zyban est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de trouble bipolaire étant donné qu'il pourrait entraîner un épisode maniaque durant la phase dépressive de leur maladie.

Zyban ne doit pas être administré à des patients déjà traités avec un autre médicament contenant du bupropion car l'incidence des convulsions est dose-dépendante et afin d'éviter un surdosage.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Convulsions

La posologie recommandée de Zyban ne doit en aucun cas être dépassée compte tenu du risque dose-dépendant de convulsions. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg par jour de Zyban (dose quotidienne maximale recommandée), l'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1000).

Le risque de convulsions, au cours du traitement par Zyban, est augmenté chez les patients présentant des facteurs de risque qui abaissent le seuil épileptogène. Zyban ne doit pas être administré à ces patients, sauf en cas de nécessité absolue et si le bénéfice attendu du sevrage tabagique l'emporte sur le risque de survenue de convulsions. Chez ces patients, la dose maximale à utiliser durant tout le traitement est de 150 mg par jour.

Les facteurs de risque suivants doivent être recherchés chez tous les patients :

1. administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (p. ex. : antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, corticoïdes systémiques, quinolones et antihistaminiques sédatifs). En cas de prescription de médicaments de ce type chez un patient en cours de traitement par Zyban, la dose maximale de 150 mg par jour est préconisée pour la durée de traitement restante.
2. abus d'alcool (voir aussi rubrique 4.3)
3. antécédent de traumatisme crânien
4. diabète traité par hypoglycémiants ou par insuline
5. utilisation de produits stimulants ou anorexigènes.

Zyban doit être interrompu et ne doit pas être repris chez les patients qui présenteraient des convulsions sous traitement.

Interactions (voir rubrique 4.5)

Des interactions pharmacocinétiques peuvent modifier les concentrations plasmatiques du bupropion ou de ses métabolites, et favoriser ainsi la survenue d'effets indésirables (p. ex. : sécheresse de la bouche, insomnie, convulsions). Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de bupropion et de médicaments induisant ou inhibant son métabolisme.

Le bupropion inhibe le métabolisme par le cytochrome P450 2D6. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante de médicaments métabolisés par cette enzyme.

Il est démontré dans la littérature que des médicaments qui inhibent l'iso-enzyme CYP2D6 peuvent abaisser les concentrations d'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène. L'utilisation de bupropion, un inhibiteur du CYP2D6, doit si possible être évitée lors du traitement par le tamoxifène (voir rubrique 4.5).

Neuropsychiatrie

Zyban agit sur le système nerveux central en inhibant la recapture de la noradrénaline/dopamine. Des réactions neuropsychiatriques ont été rapportées (voir rubrique 4.8). En particulier, une symptomatologie psychotique ou maniaque a été observée, principalement chez des patients ayant

des antécédents psychiatriques connus.

Une humeur dépressive peut être un symptôme de sevrage en nicotine. Des cas de dépression, rarement associée à des idées suicidaires et à un comportement suicidaire (y compris une tentative de suicide), ont été rapportés chez des patients en cours de sevrage tabagique. Ces symptômes ont aussi été rapportés lors du traitement par Zyban et se produisent généralement en début de traitement.

Dans certains pays, le bupropion est indiqué dans le traitement de la dépression. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur des antidépresseurs administrés à des adultes souffrant de dépression majeure et d'autres troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque d'idées suicidaires et de comportement suicidaire liés à l'utilisation d'antidépresseurs chez des patients en dessous de 25 ans, comparativement au placebo.
Le prescripteur devra garder à l'esprit la possibilité de survenue d'une symptomatologie dépressive significative chez les patients qui poursuivent un sevrage tabagique et devra leur donner les conseils appropriés.

Les données chez l'animal suggèrent un risque d'addiction. Cependant les études sur le potentiel d'abus effectuées chez l'homme et l'expérience clinique étendue montrent que le bupropion présente un faible potentiel d'abus.

Hypersensibilité

Zyban doit être interrompu si les patients présentent des réactions d'hypersensibilité pendant le traitement.

Les médecins devront garder à l'esprit que les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître après l'arrêt de Zyban et devront s'assurer que le traitement symptomatique est administré suffisamment longtemps (au moins une semaine). Les symptômes incluent typiquement éruption cutanée, prurit, urticaire ou douleur thoracique. Cependant, des réactions plus sévères peuvent inclure angio-œdème, dyspnée/bronchospasme, choc anaphylactique et érythème multiforme. Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées, associées à des éruptions cutanées et à d'autres symptômes évocateurs d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, ces symptômes régressent à l'arrêt du bupropion et après instauration d'un traitement antihistaminique ou corticoïde, et disparaissent progressivement.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportées en association avec le traitement par bupropion (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour détecter toutes réaction cutanée. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le bupropion doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle que SSJ, NET, PEAG ou DRESS avec l'utilisation du bupropion, le traitement ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Hypertension artérielle

Des cas d'hypertension artérielle, parfois sévère et justifiant un traitement spécifique (voir rubrique 4.8), ont été rapportés dans la pratique clinique chez des patients recevant du bupropion seul ou associé à un traitement substitutif à la nicotine, que ces patients présentent ou non une hypertension préexistante. Une pression artérielle de référence doit être déterminée au début du traitement et faire l'objet d'une surveillance ultérieure, particulièrement chez les patients qui présentent une hypertension artérielle préexistante. L'arrêt de Zyban devra être envisagé en cas d'augmentation cliniquement significative de la tension artérielle.
Des données cliniques limitées suggèrent qu'un taux de succès plus élevé de sevrage tabagique pourrait être obtenu grâce à l'association de Zyban aux dispositifs transdermiques à la nicotine. Cependant, une proportion plus importante d'hypertension artérielle apparue durant le traitement a été observée avec cette association. Une telle association nécessite des précautions d'emploi. Il est recommandé de faire une surveillance hebdomadaire de la pression artérielle. Si cette association est envisagée, le prescripteur est appelé à consulter l'information relative aux dispositifs transdermiques à la nicotine.

Syndrome de Brugada

Le bupropion peut révéler un syndrome de Brugada, une maladie héréditaire rare du canal sodique cardiaque avec des modifications caractéristiques de l'ECG (élévation du segment ST et anomalies de l'onde T dans les dérivations précordiales droites), pouvant entraîner un arrêt cardiaque et/ou une mort subite. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada ou présentant des facteurs de risque tels que des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite.

Populations spécifiques

Personnes âgées - L'expérience clinique acquise avec le bupropion n'a pas montré de différence en termes de tolérance entre les personnes âgées et les autres adultes. Cependant, l'éventualité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut être exclue ; la posologie recommandée dans cette catégorie de patients est donc de 150 mg par jour en une prise (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique - Le bupropion est largement métabolisé dans le foie en métabolites actifs qui sont métabolisés à leur tour. Aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique du bupropion n'a été observée entre les patients présentant une cirrhose hépatique légère à modérée et les volontaires sains, mais les concentrations plasmatiques de bupropion présentaient une plus grande variabilité interindividuelle. Par conséquent, Zyban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg par jour en une prise.

Tous les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'effets indésirables (p. ex. : insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions) qui pourraient révéler des concentrations plasmatiques élevées du médicament ou de ses métabolites.

Insuffisance rénale - Le bupropion, tout comme ses métabolites, étant principalement excrété dans les urines, la posologie recommandée est de 150 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. En effet, le bupropion et ses métabolites actifs risquent de s'accumuler de manière plus importante (voir rubriques 4.2 et 5.2). Ces patients nécessitent une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables pouvant révéler des concentrations plasmatiques élevées du médicament ou de ses métabolites.

Interférence avec les tests urinaires

En raison de sa structure chimique semblable à celle de l'amphétamine, le bupropion interfère avec le test utilisé dans certaines analyses urinaires

pour le dépistage rapide de médicaments, ce qui peut entraîner des résultats faussement positifs, en particulier pour les amphétamines. Un résultat positif doit généralement être confirmé par une méthode plus spécifique.

Voies d'administration inappropriées

Zyban est exclusivement destiné à un usage oral. L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissout ont été rapportées. Cela peut entraîner une libération rapide, une absorption plus rapide et un surdosage potentiel. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés lors de l'administration de bupropion par voie intranasale ou par injection parentérale.

Syndrome sérotoninergique

Il y a eu des déclarations post-marketing de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, lorsque Zyban était co-administré avec un agent sérotoninergique, comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer attentivement le patient, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de la dose.

Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (p. ex. tachycardie, labilité tensionnelle, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Si l'on suspecte un syndrome sérotoninergique, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement, en fonction de la gravité des symptômes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, Zyban ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité médicale absolue, c'est-à-dire quand le bénéfice attendu du sevrage tabagique l'emporte sur le risque potentiel accru de convulsions (voir rubrique 4.4).

Effet du bupropion sur les autres médicaments :

Bien que non métabolisés par l'iso-enzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, inhibent la voie métabolique du CYP2D6.
Chez des volontaires sains connus pour être des métaboliseurs rapides de l'iso-enzyme CYP2D6, l'administration concomitante de chlorhydrate de bupropion et de désipramine entraîne une forte augmentation (2 à 5 fois sa valeur) de la C_{max} et de l'AUC de la désipramine. L'inhibition de l'iso-enzyme CYP2D6 persiste pendant au moins 7 jours après la dernière dose de chlorhydrate de bupropion.

En cas d'association à des médicaments à index thérapeutique étroit et métabolisés principalement par l'iso-enzyme CYP2D6, le médicament concomitant doit être initié à la dose la plus faible de la fourchette posologique. De tels médicaments comprennent certains antidépresseurs (p. ex. : désipramine, imipramine, paroxétine), des antipsychotiques (p. ex. : rispéridone, thioridazine), des bêta-bloquants (p. ex. : métoprolol) et des anti-arythmiques de type 1C (p. ex. : propafénone, flécaïnide). Si Zyban est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament de ce type, une réduction de la posologie de ce médicament devra être envisagée. Dans ces situations, le bénéfice attendu du traitement par Zyban devra être attentivement évalué au regard des risques potentiels.

Il y a eu des déclarations post-marketing de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, lorsque Zyban était co-administré avec un agent sérotoninergique, comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.4).

Les médicaments nécessitant une activation métabolique par l'iso-enzyme CYP2D6 pour être actifs (p. ex. : le tamoxifène) peuvent s'avérer moins efficaces en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6, tels que le bupropion (voir rubrique 4.4).
Bien que le citalopram ne soit pas principalement métabolisé par le CYP2D6, une étude a révélé que la C_{max} et l'AUC du citalopram étaient augmentés respectivement de 30 % et de 40 % par le bupropion.
L'utilisation concomitante de digoxine et de bupropion peut entraîner une diminution des taux de digoxine. Dans une étude comparative croisée chez des volontaires sains, l'AUC 0-24h de la digoxine a diminué et la clairance rénale a augmenté. Les médecins doivent être conscients que les taux de digoxine peuvent augmenter à l'arrêt du bupropion et que le patient doit être surveillé dans le cadre d'une éventuelle toxicité de la digoxine.

Effet d'autres médicaments sur le bupropion :

Le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). L'administration simultanée de médicaments pouvant affecter le métabolisme du bupropion via l'iso-enzyme CYP2B6 (p. ex. : substrats du CYP2B6 : cyclophosphamide, ifosfamide, et inhibiteurs du CYP2B6 : orphénadrine, ticlopidine, clopidogrel) peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de bupropion et une diminution des taux du métabolite actif, l'hydroxybupropion. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme du bupropion via l'enzyme CYP2B6 et les modifications consécutives du rapport bupropion/hydroxybupropion ne sont pas connues actuellement.

Le bupropion étant largement métabolisé, l'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (p. ex. : carbamazépine, phénytoïne, ritonavir, éfavirenz) ou inhibiteurs enzymatiques (p. ex. : valproate) connus doit se faire avec prudence, car ceux-ci peuvent modifier son efficacité clinique et sa tolérance.
Dans une série d'études portant sur des volontaires sains, le ritonavir (100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou le ritonavir 100 mg associé au lopinavir 400 mg deux fois par jour a réduit, proportionnellement à la dose, l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites d'environ 20 à 80 % (voir rubrique 5.2). De même, l'administration une fois par jour de 600 mg d'éfavirenz pendant deux semaines a réduit d'environ 55 % l'exposition au bupropion chez des volontaires sains. Les patients recevant un de ces médicaments et du bupropion peuvent nécessiter des doses plus élevées de bupropion, mais sans dépasser la dose maximale recommandée de bupropion.

La nicotine administrée par dispositifs transdermiques n'affecte pas la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites.

Autres interactions :

Le tabac entraîne une augmentation de l'activité du CYP1A2. Le sevrage tabagique peut entraîner une diminution de la clairance des médicaments métabolisés par cette enzyme. Ceci peut conduire à une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, qui peut être particulièrement importante pour ceux qui sont principalement métabolisés par le CYP1A2 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. : théophylline, tacrine et clozapine).

Les conséquences cliniques du sevrage tabagique sur les autres médicaments partiellement métabolisés par le CYP1A2 (p. ex. : imipramine, olanzapine, clomipramine, et fluvoxamine) sont inconnues. De plus, des données limitées indiquent que le tabac peut aussi induire le métabolisme de la flécaïnide ou de la pentazocine.

L'administration de Zyban chez des patients recevant parallèlement de la lévodopa ou de l'amantadine doit être envisagée avec prudence. Des données cliniques limitées suggèrent une majoration de l'incidence des effets indésirables (p. ex. : nausées, vomissements et effets neuropsychiatriques – voir rubrique 4.8) chez les patients traités parallèlement par bupropion et lévodopa ou amantadine.

Bien que les données cliniques n'aient pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, de rares cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance diminuée à l'alcool ont été rapportés chez des patients ayant ingéré de l'alcool durant le traitement. La consommation d'alcool durant le traitement par Zyban devra être limitée, voire évitée.

Puisque les inhibiteurs de la monoamine oxydase A et B (IMAO) inhibent le catabolisme des catécholamines par un mécanisme différent de celui relatif au bupropion, la prise concomitante de Zyban et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison d'un risque accru d'effets indésirables liés à leur co-administration. Un délai d'au moins 14 jours devra être respecté entre l'arrêt des IMAO irréversibles et l'initiation d'un traitement par Zyban. Pour les IMAO réversibles, un délai de 24 heures suffit.
Les études semblent indiquer que l'exposition au bupropion augmente lorsque les comprimés de bupropion à libération prolongée sont pris avec un repas riche en graisses (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études épidémiologiques sur les issues de grossesse après exposition maternelle au bupropion au premier trimestre ont rapporté une association avec un risque accru de certaines malformations congénitales cardiovasculaires, spécifiquement des communications interventriculaires et des anomalies de la voie d'éjection ventriculaire gauche. Ces résultats ne sont pas cohérents entre les études. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction en ce qui concerne la toxicité (voir rubrique 5.3). Zyban ne doit pas être pris pendant la grossesse. Les femmes enceintes doivent être encouragées à arrêter de fumer sans l'utilisation de pharmacothérapie.

Allaitement

Le bupropion et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
La décision de ne pas allaiter ou de ne pas prendre Zyban sera prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour le nouveau-né/nourrisson et des avantages de Zyban pour la mère.

Fertilité
Il n'y a pas de données sur l'effet du bupropion sur la fertilité humaine. Une étude de reproduction chez les rats n'a révélé aucune preuve d'altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme tout médicament agissant sur le système nerveux central, le bupropion peut affecter l'aptitude à réaliser des tâches faisant appel aux capacités de jugement ou aux capacités motrices et cognitives. Des sensations vertigineuses et des étourdissements ont également été rapportés sous Zyban. Aussi, la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines ne doit être envisagée qu'avec prudence par les patients, et après s'être assurés que Zyban n'affectait pas leurs performances.

4.8 Effets indésirables

La liste ci-dessous apporte des informations sur les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience clinique. Ceux-ci sont classés par catégorie de système d'organe et par incidence. Il est important de noter que le sevrage tabagique est fréquemment associé à des symptômes de sevrage en nicotine (p. ex. : agitation, insomnie, tremblements, sueurs), dont certains sont également identifiés comme des effets indésirables associés à Zyban.

La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Anémie, leucopénie et thrombocytopénie
Affections du système immunitaire *	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles qu'urticaire
	Rare	Réactions d'hypersensibilité plus sévères y compris angio-œdème, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes suggestifs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent mimer une maladie sérique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Anorexie
	Rare	Troubles de la glycémie
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie (voir rubrique 4.2)
	Fréquent	Dépression (voir rubrique 4.4), agitation, anxiété
	Peu fréquent	Confusion
	Rare	Irritabilité, hostilité, hallucinations, trouble de dépersonnalisation, rêves anormaux, y compris cauchemars
	Très rare	Délire, idéation paranoïde, absence de repos, agressivité
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires et comportement suicidaire***, psychoses, dysphémie, attaque de panique
Affections du système nerveux	Fréquent	Tremblements, troubles de la concentration, céphalées, vertiges, altération du goût
	Rare	Convulsions (voir ci-dessous)**, dystonie, ataxie, Parkinsonisme, troubles de coordination, troubles de mémoire, paresthésies, syncope
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique****
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Palpitations

Affections vasculaires	Peu fréquent	Augmentation de la tension artérielle (parfois sévère), bouffées vasomotrices
	Rare	Vasodilatation, hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux y compris nausées et vomissements, douleur abdominale, constipation
Affections hépatobiliaires	Rare	Elévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané *	Fréquent	Rash, prurit, transpiration
	Rare	Erythème multiforme et syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportés. Exacerbation du psoriasis
	Très rare	Alopécie
	Fréquence indéterminée	Aggravation du syndrome de lupus érythémateux systémique, lupus érythémateux cutané, pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Tics
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Fréquence urinaire et/ou rétention urinaire
	Très rare	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
	Peu fréquent	Douleur dans la poitrine, asthénie

* L'hypersensibilité peut se manifester sous la forme de réactions cutanées. Voir "Affections du système immunitaire " et "Affections de la peau et du tissu sous-cutané".
**L'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1 000). Ces crises sont principalement généralisées de type tonico-clonique pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion post-critique ou une amnésie (voir rubrique 4.4).

***Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été signalés au cours du traitement par le bupropion (voir rubrique 4.4).
**** Le syndrome sérotoninergique peut être la conséquence d'une interaction entre le bupropion et un médicament sérotoninergique comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.4).
Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'ingestion aiguë de doses supérieures à 10 fois la dose thérapeutique maximale a été rapportée. Outre les événements rapportés comme effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : somnolence, perte de conscience et/ou modifications de l'ECG telles que troubles de la conduction (y compris un allongement du complexe QRS), arythmies et tachycardie. On a également rapporté un allongement de l'intervalle QTc qui était en général associé à un allongement du complexe QRS et une accélération du rythme cardiaque. Bien que la plupart des patients aient récupéré sans séquelles, de rares cas de décès liés au bupropion ont été rapportés chez des patients ayant ingéré des quantités massives du médicament. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement :

En cas de surdosage, l'hospitalisation est recommandée. L'ECG et les paramètres vitaux doivent être suivis.

Assurer une oxygénation et une ventilation adéquate du patient. L'administration de charbon activé est recommandée. Il n'existe aucun antidote spécifique du bupropion. La suite du traitement se fera en fonction des indications cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs, code ATC : N06 AX12.

Mécanisme d'action

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son action est minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases. Le mécanisme d'action du bupropion dans l'aide à l'abstinence tabagique n'est pas connu, mais son action serait médiée par des mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminergiques.

Sécurité clinique
La proportion observée de façon prospective des malformations congénitales cardiaques au cours des grossesses avec exposition prénatale au bupropion pendant le premier trimestre de grossesse dans le registre international de grossesses était de 9/675 (1,3 %).

Dans une étude rétrospective, il n'y avait pas de plus grande proportion de malformations congénitales ou de malformations cardiovasculaires parmi plus d'un millier d'expositions au bupropion au cours du premier trimestre par rapport à l'utilisation d'autres antidépresseurs.

Dans une analyse rétrospective utilisant des données de l'étude National Birth Defects Prevention, une association statistiquement significative a été observée entre la survenue de malformations au niveau de la voie d'éjection ventriculaire gauche chez les nourrissons et la prise de bupropion que la mère déclare avoir pris en début de grossesse. Aucune association n'a été observée entre l'utilisation du bupropion chez la mère et tout autre type de malformation cardiaque ou de malformations cardiaques considérées dans leur ensemble.
Une analyse plus approfondie des données de l'étude Slone Epidemiology Center Birth Defects n'a retrouvé aucune augmentation statistiquement significative des malformations au niveau de la voie d'éjection ventriculaire gauche lors d'une exposition maternelle au bupropion. Toutefois, une association statistiquement significative a été observée pour les communications interventriculaires après exposition maternelle au bupropion seul pendant le premier trimestre de grossesse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de 150 mg de chlorhydrate de bupropion sous forme de comprimé à libération prolongée chez des volontaires sains, des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'environ 100 nanogrammes par ml sont atteintes après environ 2,5 à 3 heures. Les valeurs de l'AUC et de la C_{max} du bupropion et de ses métabolites actifs, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion, augmentent proportionnellement à la dose pour des doses comprises entre 50 et 200 mg après administration unique et entre 300 et 450 mg/jour après administration chronique. Les valeurs de la C_{max} et de l'AUC de l'hydroxybupropion sont respectivement environ 3 et 14 fois supérieures à celles du bupropion.
Le thréohydrobupropion présente une C_{max} comparable à celle du bupropion, mais une AUC environ 5 fois supérieure à celle du bupropion. Les pics de concentration plasmatique de l'hydroxybupropion et du thréohydrobupropion sont atteints environ 6 heures après l'administration d'une dose unique de bupropion. Les taux plasmatiques d'érythrohydrobupropion (un isomère du thréohydrobupropion, également actif) ne sont pas quantifiables après administration d'une dose unique de bupropion.

La C_{max} du bupropion, après administration chronique de 150 mg 2 fois par jour, est comparable aux valeurs observées après administration d'une dose unique. Pour l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion, les valeurs de la C_{max} sont respectivement 4 et 7 fois plus élevées à l'état d'équilibre qu'après une prise unique. Les concentrations plasmatiques de l'érythrohydrobupropion sont comparables à celles du bupropion à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre du bupropion et de ses métabolites est atteint en 5 - 8 jours. La biodisponibilité absolue du bupropion n'est pas connue ; les données sur l'excrétion urinaire montrent cependant qu'au moins 87 % de la dose de bupropion est absorbée.

Deux études portant sur l'administration de comprimés de bupropion SR 150 mg à des volontaires sains semblent indiquer une augmentation de l'exposition au bupropion lorsque les comprimés de Zyban sont pris avec des aliments. En effet, dans ces deux études, lorsque la prise de bupropion avait été effectuée après un déjeuner riche en graisses, le pic de concentration plasmatique du bupropion (Cmax) était augmenté de 11 % et de 35 %, tandis que l'exposition totale au bupropion (AUC) était augmentée de 16 % et de 19 %.

Distribution

Le bupropion est largement distribué avec un volume de distribution apparent d'environ 2 000 litres.
Le bupropion, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion sont modérément liés aux protéines plasmatiques (respectivement 84 %, 77 % et 42 %).

Le bupropion et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal montrent que le bupropion et ses métabolites actifs franchissent la barrière hémato-encéphalique et le placenta.

Biotransformation

Le bupropion est largement métabolisé chez l'homme. Trois métabolites pharmacologiquement actifs ont été identifiés dans le plasma : l'hydroxybupropion et les isomères amino-alcool, le thréohydrobupropion et érythrohydrobupropion. Ces métabolites peuvent avoir une importance clinique car leurs concentrations plasmatiques sont aussi élevées, voire plus élevées que celles du bupropion. Les métabolites actifs sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs (certains d'entre eux n'ont pas été complètement identifiés, mais pourraient comporter des dérivés conjugués) et éliminés dans les urines.

Les études *in vitro* ont montré que le bupropion était métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'iso-enzyme CYP2B6, tandis que les iso-enzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 sont moins impliquées. En revanche, la formation du thréohydrobupropion s'effectue par réduction du groupement carbonyle et n'implique pas les iso-enzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 4.5).

Le potentiel d'inhibition du cytochrome P450 par le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion n'a pas été étudié.

Le bupropion et l'hydroxybupropion sont tous deux des inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP2D6, avec des valeurs respectives de Ki de 21 µM et 13,3 µM (voir rubrique 4.5).

Après administration orale d'une dose unique de 150 mg de bupropion, aucune différence n'a été observée entre fumeurs et non-fumeurs pour les valeurs de la C_{max}, la demi-vie, le T_{max}, l'AUC et la clairance du bupropion et de ses principaux métabolites.

Des études menées chez l'animal ont montré que le bupropion induisait son propre métabolisme après administration sub-chronique. Chez l'homme, aucune induction enzymatique du bupropion ou de l'hydroxybupropion n'a été mise en évidence chez les volontaires ou les patients qui recevaient les posologies recommandées de chlorhydrate de bupropion pendant 10 à 45 jours.

Elimination

Après administration orale de 200 mg de ^{14}C-bupropion chez l'homme, 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. La fraction de la dose de bupropion éliminée sous forme inchangée n'était que de 0,5 %, valeur reflétant l'important métabolisme du bupropion. Dans les urines, les métabolites actifs représentaient moins de 10 % de la dose radioactive administrée.

La clairance apparente moyenne après administration orale de chlorhydrate de bupropion est d'environ 200 l/h et la demi-vie d'élimination moyenne du bupropion est d'environ 20 heures.
La demi-vie d'élimination de l'hydroxybupropion est d'environ 20 heures. Le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion ont des demi-vies d'élimination plus longues (respectivement 37 et 33 heures).

Population de patients spécifiques :

Insuffisance rénale

L'élimination du bupropion et de ses principaux métabolites actifs peut être réduite chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale. Des données limitées récoltées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ou présentant une altération modérée à sévère de la fonction rénale indiquent l'existence d'une augmentation de l'exposition au bupropion et/ou à ses métabolites (voir rubrique 4.4).
Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites actifs n'est, statistiquement, pas significativement différente entre les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée et les volontaires sains, bien qu'elle présente une plus forte variabilité interindividuelle
(voir rubrique 4.4).
Chez les patients ayant une cirrhose hépatique sévère, la C_{max} et l'AUC du bupropion sont fortement augmentées (C_{max} augmentée en moyenne de 70 % environ et AUC multipliée par 3) et une plus grande variabilité est observée comparativement aux volontaires sains. La demi-vie moyenne est également augmentée (d'environ 40 %).
Pour l'hydroxybupropion, la C_{max} moyenne est plus faible (d'environ 70 %), la valeur moyenne de l'AUC tend à être plus élevée (d'environ 30 %), le

T_{max} médian est retardé (d'environ 20 heures), et les demi-vies moyennes sont augmentées (multipliées par 4 environ) par rapport aux volontaires sains.
Pour le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion, la C_{max} moyenne tend à être plus faible (d'environ 30 %), la valeur moyenne de l'AUC tend à être plus élevée (d'environ
50 %), le T_{max} médian est retardé (d'environ 20 heures), et la demi-vie moyenne est plus longue (multipliée par 2 environ) par rapport aux volontaires sains (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Les études pharmacocinétiques réalisées chez le sujet âgé ont montré des résultats variables.
Une étude en dose unique a montré que la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites ne différait pas entre le sujet âgé et l'adulte jeune. Une autre étude pharmacocinétique en dose unique et en doses multiples a suggéré que l'accumulation du bupropion et de ses métabolites pourrait être plus importante chez le sujet âgé. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différences de tolérance entre patients âgés et plus jeunes, mais une plus grande sensibilité des sujets âgés ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat à des expositions similaires à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'humain (basé sur les données systémiques sur l'exposition) n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité, la grossesse et le développement du fœtus. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les lapins traités avec des doses allant jusqu'à 7 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2 (aucune donnée systémique n'est disponible concernant les expositions) n'ont révélé qu'une légère augmentation des variations sur le squelette (augmentation de l'incidence d'une variation anatomique commune de côte surnuméraire et un retard d'ossification des phalanges). De plus, à des doses toxiques pour la mère, une diminution du poids fœtal des lapins a été rapportée.

Lors des expérimentations animales, l'administration de doses de bupropion largement supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme a provoqué, entre autres, les symptômes dose-dépendants suivants : ataxie et convulsions chez le rat, faiblesse généralisée, tremblements et vomissements chez le chien et augmentation de la mortalité dans les deux espèces. En raison d'une induction enzymatique observée chez l'animal mais pas chez l'homme, ces expositions systémiques chez l'animal étaient comparables à celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée.

Dans les études chez l'animal, des modifications hépatiques qui reflètent l'effet d'un inducteur enzymatique hépatique ont été observées. Aux doses recommandées chez l'homme, le bupropion n'induit pas son propre métabolisme. Ceci suggère que les résultats observés au niveau hépatique chez les animaux de laboratoire n'ont qu'une importance limitée pour l'évaluation du risque du bupropion chez l'homme.

Les données de génotoxicité indiquent que le bupropion est un agent faiblement mutagène pour les bactéries et non mutagène pour les mammifères. Il n'est donc pas génotoxique chez l'homme. Des études chez la souris et chez le rat ont confirmé l'absence de carcinogénicité dans ces espèces animales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Chlorhydrate de cystéine monohydraté
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Cire de carnauba

Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes avec film de sécurité enfant (Polyamide – Aluminium – PVC/Papier - Aluminium).
Chaque boîte contient 30, 40, 50, 60 ou 100 comprimés. Chaque plaquette contient 10 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE212843; LU: 2010050796 - NN 0280825 (30 comprimés), 0281674 (40 comprimés), 0281688 (50 comprimés), 0281691 (60 comprimés), 0281707 (100 comprimés)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22/05/2000 - 7/2/2005 - 03/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23/07/2026