

ZYBAN 150 mg comprimés pelliculés à libération prolongée

ZYBAN

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYBAN 150 mg, comprimés pelliculés à libération prolongée.

(GLAXOSMITHKLINE)

XIII L

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 mg de chlorhydrate de bupropion.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique: "Liste des excipients".

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés à libération prolongée.

Comprimés blancs, pelliculés, biconvexes et ronds, portant l'inscription « GX CH7 » sur une face et rien sur l'autre.

DONNEES CLINIQUES

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.

Posologie et 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 s'arrêter de fumer. Les traitements d'aide au sevrage tabagique ont plus de chances de réussir chez les patients motivés pour s'arrêter de fumer et qui bénéficient d'un soutien de la motivation.

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

ZYBAN peut être pris avec ou sans aliments (voir rubriques: "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacocinétiques").

La durée du traitement est de 7 à 9 semaines.

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

En l'absence d'efficacité à la septième semaine, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement par ZYBAN.

Utilisation chez l'adulte

Il est recommandé de débiter 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 7^{ème} jour.

Les prises successives doivent être espacées d'au moins 8 heures.

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).

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

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.

Utilisation chez le patient âgé

ZYBAN doit être utilisé avec prudence chez le sujet âgé, en raison d'une possible sensibilité individuelle accrue. La posologie recommandée chez le sujet âgé est de 150 mg par jour en une prise (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Utilisation chez l'insuffisant 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 ces patients, la posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée est de 150 mg par jour en une prise.

Utilisation chez l'insuffisant rénal

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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Contre-indications

ZYBAN est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients.

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 du système nerveux central (SNC) connue.

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

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

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 2 semaines doit être respecté entre l'arrêt des IMAO non réversibles 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.

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 :

- administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène. (ex : antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, stéroïdes administrés par voie systémique, 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.
- abus d'alcool (voir rubrique: "Contre-indications"),
- antécédent de traumatisme crânien,
- diabète traité par hypoglycémifiants ou par insuline,
- utilisation de produits psychostimulants ou anorexigènes.

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

Interactions (voir rubrique: "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions") :

Des interactions pharmacocinétiques peuvent modifier les concentrations plasmatiques du bupropion ou de ses métabolites, et favoriser ainsi la survenue d'effets indésirables

(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 l'iso-enzyme 2D6 du cytochrome P450. Il convient d'être prudent lorsque des médicaments métabolisés par cette iso-enzyme sont administrés de façon concomitante.

Neuropsychiatrie

ZYBAN agit sur le système nerveux central en inhibant la recapture de la noradrénaline/dopamine. Des réactions neuropsychiatriques ont été rapportées (voir rubrique: "Effets indésirables"). 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 en cas de réaction d'hypersensibilité pendant le

traitement. Le prescripteur devra garder à l'esprit que les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître même après l'arrêt de ZYBAN et devra 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, érythème multiforme ou syndrome de Stevens-Johnson.

Des arthralgies, des myalgies et une 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: "Effets indésirables"). 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.

Hypertension artérielle

Des cas d'hypertension artérielle, parfois sévère et justifiant un traitement spécifique (voir rubrique: "Effets indésirables"), 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 fond 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 pertinente de la pression 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 cependant 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.

Populations spécifiques

Sujet âgé - L'expérience clinique acquise avec le bupropion n'a pas montré de différence en terme de tolérance entre le sujet âgé et les autres adultes. Cependant, l'éventualité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés ne peut être exclue ; la posologie recommandée chez lui donc est de 150 mg par jour en une prise (voir rubriques: "Posologie et mode d'administration" et "Propriétés pharmacocinétiques").

Insuffisance hépatique - Le bupropion est largement métabolisé au niveau hépatique en métabolites actifs, 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 inter-individuelle. 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 (ex : insomnie, sécheresse de la bouche) qui pourraient révéler des concentrations plasmatiques élevées du produit 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: "Posologie et mode d'administration" et "Propriétés pharmacocinétiques"). Ces patients nécessitent une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables pouvant révéler des concentrations plasmatiques élevées du produit ou de ses métabolites.

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

Chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène, 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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Effets du bupropion sur les autres médicaments :

Bien que non métabolisés par l'iso-enzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, sont des inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP2D6.

Chez des volontaires sains connus pour être des métaboliseurs importants 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 prise de chlorhydrate de bupropion.

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

Bien que le citalopram ne soit pas principalement métabolisé par le CYP2D6, dans une étude le C_{max} et l'AUC du citalopram étaient augmentés respectivement de 30 % et de 40 % par le bupropion.

Effets des 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: "Propriétés pharmacocinétiques"). L'administration simultanée de produits susceptibles d'interférer avec le métabolisme du bupropion via l'iso-enzyme CYP2B6 (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 secondaires du rapport bupropion/hydroxybupropion ne sont pas connues actuellement.

Le bupropion étant largement métabolisé, l'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, phénytoïne, ritonavir, efavirenz) ou inhibiteurs enzymatiques (ex : valproate) doit se faire avec prudence, car ceux-ci peuvent modifier son efficacité et sa tolérance clinique.

Dans une série d'études portant sur des volontaires sains, le ritonavir (administré à une dose de 100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou le ritonavir 100 mg associé au lopinavir (Kaletra) 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: "Propriétés pharmacocinétiques"). De même, l'administration une fois par jour de 600 mg d'efavirenz pendant deux semaines a réduit d'environ 55% l'exposition au bupropion chez des volontaires sains. Il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses plus élevées de bupropion aux patients prenant l'un de ces médicaments avec du bupropion, mais sans toutefois 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 (ex : théophylline, tacrine et clozapine). Les conséquences cliniques du sevrage tabagique sur les autres médicaments

partiellement métabolisés par le CYP1A2 (ex : imipramine, olanzapine, clomipramine, et fluvoxamine) sont inconnues. De plus, des données limitées indiquent que le tabac peut aussi induire le métabolisme du flécaïnide ou de la pentazocine.

L'administration de ZYBAN chez les 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 (ex : nausées, vomissements, et effets neuropsychiatriques – voir rubrique: "Effets indésirables") 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: "Contre-indications") 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 non réversibles 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 pelliculés de bupropion à libération prolongée sont pris avec un repas riche en graisses (voir rubrique: "Propriétés pharmacocinétiques").

Grossesse et allaitement

L'innocuité de ZYBAN au cours de la grossesse n'a pas été établie dans l'espèce humaine.

Dans une étude rétrospective, le pourcentage de malformations congénitales ou de malformations cardiovasculaires n'était pas plus important lors de l'exposition de plus d'un millier de grossesses au bupropion au cours du premier trimestre qu'après utilisation d'autres antidépresseurs.

Au cours des études expérimentales chez l'animal, aucun effet néfaste direct ou indirect n'a été observé sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation et le développement péri et post-natal. L'exposition chez l'animal était cependant similaire à l'exposition systémique obtenue dans l'espèce humaine à la dose maximale recommandée. Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu.

Les femmes enceintes doivent être encouragées à arrêter de fumer sans utiliser de pharmacothérapie. L'utilisation de ZYBAN est déconseillée chez la femme enceinte.

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.

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

Comme tout produit 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 la prise de ZYBAN n'affectait pas leurs performances.

Effets indésirables

La liste ci-dessous apporte des informations sur les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques, 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 (ex : agitation, insomnie, tremblements, sueurs), dont certains sont également identifiés comme des événements indésirables associés à ZYBAN.

La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Affections du système immunitaire *	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire.
	Rare	Réactions d'hypersensibilité plus sévères y compris angio-oedème, 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	Altérations de la glycémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnies (voir rubrique: "Posologie et mode d'administration")
	Fréquent	Dépression (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"), 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
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
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	Un érythème multiforme et un syndrome de Stevens Johnson ont également été rapportés. Exacerbation du psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Tics
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Fréquence urinaire et/ou rétention 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 % (1/1000). Ces crises sont principalement généralisées de type tonico-clonique pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion post-critique ou une amnésie (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

***Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été signalés au cours du traitement par le bupropion (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

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 conduction (y compris un allongement du QRS), arythmies et tachycardie. On a également signalé un allongement du complexe QT, mais celui-ci s'accompagnait en général d'un allongement du QRS et d'une accélération du rythme cardiaque. Bien que la plupart des patients aient présenté une évolution favorable et sans séquelles, de rares cas de décès ont été rapportés après ingestion de doses massives de bupropion.

Traitement : en cas de surdosage, l'hospitalisation est conseillée. 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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres antidépresseurs : Code ATC : NO6 AX12.

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.

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 en 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 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 pelliculés à libération prolongée dosés à 150 mg de bupropion 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 (C_{max}) 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 2000 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.

Métabolisme

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 (thréohydrobupropion et érythrohydrobupropion). Ces métabolites peuvent avoir une importance clinique car leurs concentrations plasmatiques sont aussi élevées, voire plus, que celles du bupropion. Ils sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs (certains d'entre eux n'ont pas été totalement 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: "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

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 K_i de 21 et 13,3 μM (voir rubrique: "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

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 bupropion pendant 10 à 45 jours.

Élimination

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).

Populations spécifiques

Insuffisants rénaux

L'élimination du bupropion et de ses principaux métabolites actifs peut être réduite chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Des données limitées récoltées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ou ayant une fonction rénale modérément à sévèrement altérée indiquent que l'exposition au bupropion et à ses métabolites était accrue (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Insuffisants hépatiques

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 inter-individuelle (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Chez les patients ayant une cirrhose hépatique sévère, la C_{max} et l'AUC du bupropion sont fortement augmentées (C_{max} augmentée 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 h), et les demi-vies moyennes sont augmentées (multipliées par 4 environ) par rapport au volontaire sain.

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 h), et la demi-vie moyenne est plus longue (multipliée par 2 environ) par rapport au volontaire sain (voir rubrique: "Contre-indications").

Sujets âgés

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 répétées 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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Données de sécurité préclinique

Lors des expérimentations animales, l'administration de doses de bupropion très 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 ont été observées qui reflètent l'effet d'un inducteur enzymatique hépatique. Aux doses recommandées chez l'homme, le bupropion n'induit pas son propre métabolisme. Ceci suggère que les résultats hépatiques obtenus chez les animaux de laboratoire ont une importance limitée dans l'évaluation et la mesure du risque lié au bupropion

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

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Noyau
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

Incompatibilités

Sans objet

Durée de conservation

2 ans.

Précautions particulières de conservation

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

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes thermoformées (Polyamide – Aluminium – PVC/Aluminium).

Chaque boîte contient 30, 40, 50, 60 ou 100 comprimés. Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Rue du Tilleul, 13
B-1332 Genval

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

ZYBAN 150 mg comprimés pelliculés à
libération prolongée

BE212843

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION

22/05/2000 - 7/2/2005 – 03/2010

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2010.