

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 de la directive du Conseil 2001/83/CE des médicaments contenant de la bupropion.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Ne faisant pas l'objet de modifications ou de mises à jour ultérieures par l'EMA, ce RCP peut ne pas correspondre à la dernière version approuvée et en cours de validité.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

«Nom de fantaisie» 150 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du bupropion sous forme de chlorhydrate de bupropion 150,00 mg
Pour les excipients, voir 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé blanc, pelliculé, biconvexe et rond, portant l'inscription « GX CH7 » sur une de ses faces et rien sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

«Nom de fantaisie» 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

«Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» doivent être avalés entiers sans être croqués, écrasés, ni mâchés.

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 «Nom de fantaisie».

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 «Nom de fantaisie» (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 espacées d'au moins 8 heures à partir du 7^{ème} jour.

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 «Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée, en l'absence de données de tolérance et d'efficacité chez ces patients.

Utilisation chez le patient âgé

«Nom de fantaisie» 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.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

«Nom de fantaisie» 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

«Nom de fantaisie» 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.

4.3 Contre-indications

«Nom de fantaisie» est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients.

«Nom de fantaisie» est contre-indiqué chez les patients présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif.

«Nom de fantaisie» est contre-indiqué chez les patients présentant une tumeur du système nerveux central (SNC) connue.

«Nom de fantaisie» 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).

«Nom de fantaisie» est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté une boulimie ou une anorexie mentale diagnostiquées.

L'utilisation de «Nom de fantaisie» est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'association de «Nom de fantaisie» 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 sélectifs et le début du traitement par «Nom de fantaisie». Pour les IMAO sélectifs un intervalle de 24 heures est suffisant.

«Nom de fantaisie» est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de trouble bipolaire chez lesquels il pourrait entraîner un épisode maniaque durant la phase dépressive de leur maladie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Convulsions

La posologie recommandée de «Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» (dose quotidienne maximale recommandée), l'incidence des convulsions est d'environ 0,1% (1/1000).

Le risque de convulsions, au cours du traitement par «Nom de fantaisie», est augmenté chez les patients présentant des facteurs de risque qui abaissent le seuil épileptogène. «Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie», la dose maximale de 150 mg par jour est préconisée pour la durée de traitement restante.
- abus d'alcool,
- antécédent de traumatisme crânien,
- diabète traité par hypoglycémifiants ou par insuline,
- utilisation de produits psychostimulants ou anorexigènes.

«Nom de fantaisie» doit être interrompu et ne doit plus être repris chez les patients qui présenteraient des convulsions sous traitement.

Interactions (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) :

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

«Nom de fantaisie» agit sur le système nerveux central en inhibant la recapture de la noradrénaline/dopamine et, de ce fait, il ressemble d'un point de vue pharmacologique à certains antidépresseurs. Des réactions neuropsychiatriques ont été rapportées (cf. 4.8 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, ont été rapportés chez des patients en cours de sevrage tabagique. Ces symptômes ont aussi été rapportés lors du traitement par «Nom de fantaisie» et se produisent généralement en début de traitement. 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

«Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» 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 polymorphe 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 faire évoquer une maladie sérique (cf. 4.8 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 d'un traitement spécifique (cf. 4.8 Effets indésirables), ont été rapportés 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. La pression artérielle doit être mesurée 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 «Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» aux dispositifs transdermiques à la nicotine. Cependant une proportion plus importante d'hypertension artérielle 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 destinée aux médecins 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 l'adulte. Cependant l'éventualité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés ne peut être exclue. Le sujet âgé étant plus exposé à une réduction de sa fonction rénale, la posologie recommandée chez lui est de 150 mg par jour en une prise.

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 insuffisance hépatique légère à modérée et les volontaires sains, mais les concentrations plasmatiques de bupropion présentaient une plus grande variabilité inter-individuelle. Par conséquent, «Nom de fantaisie» 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 - Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une 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 ces patients. En effet, le bupropion et ses métabolites risquent de s'accumuler de manière plus importante chez eux. 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.

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

Chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène, «Nom de fantaisie» 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. (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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.

Bien que non étudiée spécifiquement, l'association à des médicaments de faible index thérapeutique 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 «Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» devra être attentivement évalué au regard des risques potentiels.

Effets des autres médicaments sur le bupropion

In vitro, le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 (cf. 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Il convient donc d'être prudent en cas d'association de «Nom de fantaisie» à des produits susceptibles d'interférer avec l'iso-enzyme CYP2B6 (ex : orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide).

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

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 faible (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 «Nom de fantaisie» chez les patients recevant 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 – cf. 4.8 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 «Nom de fantaisie» 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 «Nom de fantaisie» et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (cf. 4.3 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 sélectifs et l'initiation d'un traitement par «Nom de fantaisie». Pour les IMAO sélectifs, un délai de 24 heures suffit.

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité de «Nom de fantaisie» au cours de la grossesse n'a pas été établie dans l'espèce humaine. 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 «Nom de fantaisie» est déconseillée chez la femme enceinte.

En raison du passage du bupropion et de ses métabolites dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement par «Nom de fantaisie».

4.7 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 ou des travaux d'adresse faisant appel aux capacités de jugement ou aux capacités motrices et cognitives. Des sensations vertigineuses et des étourdissements ont également été rapportés sous «Nom de fantaisie». 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 «Nom de fantaisie» n'affectait pas leurs performances.

4.8 Effets indésirables

La liste ci-dessous apporte des informations sur les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques, classés par catégorie de système ou 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 «Nom de fantaisie».

La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($>1/10$), fréquents ($>1/100, <1/10$), peu fréquents ($>1/1\ 000, <1/100$), rares ($>1/10\ 000, <1/1\ 000$).

Système – Organe	Fréquence	Effets indésirables
Appareil cardio-vasculaire	Peu fréquents	Tachycardie, élévation de la pression artérielle (parfois sévère), bouffées vaso-motrices.
	Rares	Vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope.
SNC	Très fréquents	Insomnie (cf. 4.2 Posologie et mode d'administration)
	Fréquents	Tremblements, troubles de la concentration, céphalées, sensations vertigineuses, dépression (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi), agitation, anxiété.
	Peu fréquents	Confusion
	Rares	Crises convulsives (voir ci-dessous), irritabilité, agressivité, hallucinations, dépersonnalisation, dystonie, ataxie, syndrome parkinsonien, tremblements, troubles de la coordination.
Système endocrinien et métabolisme	Peu fréquents	Anorexie.
	Rares	Modifications de la glycémie
Système gastro-intestinal	Fréquents	Sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleur abdominale, constipation.
Etat général	Fréquents	Fièvre
	Peu fréquents	Douleur thoracique, asthénie.
Système hépato-biliaire	Rares	Elévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite.
Peau/ Hypersensibilité	Fréquents	Eruption cutanée, prurit, sueurs. Réactions d'hypersensibilité telles que urticaire.
	Rares	Réactions d'hypersensibilité plus sévères incluant œdème de Quincke, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Arthralgies, myalgies et fièvre ont été également rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique. Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportés. Exacerbation d'un psoriasis
Organes sensoriels	Fréquents	Troubles du goût.
	Peu fréquents	Acouphènes, troubles visuels.

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 ou une amnésie post-critiques (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 et perte de conscience.

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.

Assurer une oxygénation et une ventilation adéquate du patient. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est pratiqué peu de temps après l'ingestion. L'administration de charbon activé est également recommandée. Il n'existe aucun antidote spécifique du bupropion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine,

Code ATC : N07B A02.

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.

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 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. L'absorption du bupropion n'est pas significativement modifiée en cas de prise avec des aliments.

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. (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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 (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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 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'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du bupropion n'a pas été étudié. L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être altérée par la baisse de la fonction rénale (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites actifs n'est, statistiquement, pas significativement différente entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée et les volontaires sains, bien qu'elle présente une plus forte variabilité inter-individuelle (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Chez les patients ayant une insuffisance 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 (cf. 4.3 Contre-indications).

Sujet âgé

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 (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

5.3 Données de sécurité précliniques

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 observés au niveau hépatique chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme.

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 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

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 le conditionnement primaire d'origine.

6.5 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 renferme 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Pas d'exigence particulière

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

A compléter de façon appropriée

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

A compléter de façon appropriée

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

A compléter de façon appropriée

10. DATE DE MISE A JOUR (PARTIELLE) DU TEXTE