

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**ZYBAN**^{MD}

Chlorhydrate de bupropion, norme du fabricant
Comprimés à libération prolongée de 150 mg

Aide anti tabagique

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date de révision:
1 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247564

ZIBAN^{MD} est une marque déposée de GlaxoSmithKline Groups et est utilisée sous licence par Bausch Health, Canada Inc.

TABLEAU DES MATIÈRES

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes.....	18
7.1.2 Allaitement	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	20
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.4 Interactions médicament-médicament	26
9.5 Interactions médicament-aliment	30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	30
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1 Mode d'action	30
10.2 Pharmacocinétique	30

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....	35
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	35
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	36
14.2	Résultats de l'étude	36
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) est indiqué comme aide anti-tabagique, conjointement avec une modification du comportement. Un traitement de substitution de nicotine peut être utilisé en association avec ZYBAN. Avant de prendre la décision de prescrire un traitement non nicotinique, y compris ZYBAN, il convient d'examiner attentivement la possibilité de prescrire un traitement de substitution de nicotine en monothérapie.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du bupropion n'ont pas été établies chez les enfants (<18 ans). Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 7 MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION](#)).

1.2 Personnes âgées

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets (>65 ans) et les sujets plus jeunes, mais comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, on ne peut pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées ([voir 7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au bupropion ou à tout autre composant de la formulation ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [6 FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT DE LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT](#).

Pour réduire le risque de crises convulsives, ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) est contre-indiqué chez les patients :

- traités à l'aide de WELLBUTRIN^{MD} XL, WELLBUTRIN^{MD} SR ou de quelque autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, car la fréquence des crises convulsives est fonction de la dose ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- souffrant de troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, en raison d'une fréquence plus élevée des crises convulsives ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) chez les patients recevant la préparation de bupropion à libération immédiate pour traiter la boulimie;
- subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

Pour réduire les risques liés aux interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de ZYBAN est contre-indiquée chez les patients prenant :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- l'antipsychotique thioridazine, étant donné que le bupropion peut inhiber le métabolisme de ce médicament et provoquer ainsi une hausse des concentrations de thioridazine et du risque d'arythmie ventriculaire grave et de décès qui lui est associé.

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre la cessation du traitement par l'un de ces médicaments et l'instauration d'un traitement par un autre ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Avant de prendre la décision de prescrire un traitement non nicotinique, y compris ZYBAN, il convient d'examiner attentivement la possibilité de prescrire un traitement de substitution de nicotine en monothérapie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie habituelle chez l'adulte

La dose recommandée et maximale de ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) est de 300 mg/jour, administrée à raison de 150 mg deux fois par jour. On doit commencer par administrer 150 mg une fois par jour pendant les 3 premiers jours, puis on portera la dose à la dose habituelle recommandée de 300 mg/jour, au besoin. Il faut laisser s'écouler un intervalle d'au moins 8 heures entre les doses. Pour réduire au minimum le risque de convulsions, les doses uniques de ZYBAN ne doivent pas dépasser 150 mg et il ne faut jamais dépasser 300 mg par jour ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le traitement par ZYBAN doit être entrepris lorsque le sujet fume toujours, car il faut environ une semaine de traitement avant que les concentrations sanguines de bupropion à l'état d'équilibre soient atteintes. Les patients devraient se fixer une date pour cesser de fumer se situant dans les 2 premières semaines de traitement par ZYBAN, généralement au cours de la deuxième semaine. La durée du traitement par ZYBAN devrait être de 7 à 12 semaines et devrait être fondée sur les avantages et les risques relatifs pour chaque sujet. Si un patient n'a pas fait de progrès significatifs en ce qui concerne l'abstinence à la septième semaine du traitement par ZYBAN, il est peu probable qu'il cessera de fumer durant cette tentative, et le traitement devrait probablement être interrompu. Il n'est pas nécessaire de diminuer graduellement la dose de ZYBAN lors de l'arrêt du traitement. Il est important que les patients continuent d'être conseillés et soutenus pendant le traitement par ZYBAN et pendant une certaine période par la suite.

Entretien

La dépendance à la nicotine est un état chronique. Un grand nombre de patients qui tentent de cesser de fumer font de multiples rechutes. L'évaluation rigoureuse de ZYBAN administré à

raison de 300 mg par jour afin de prévenir les rechutes a démontré qu'un traitement à l'aide de ce médicament pendant une période de jusqu'à un an était à la fois bien toléré et efficace pour prévenir la reprise du tabagisme ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La décision de poursuivre ou non le traitement par ZYBAN après une période de 12 semaines doit être prise sur une base individuelle.

On doit conseiller aux patients d'ingérer les comprimés ZYBAN entiers avec un liquide et de NE PAS les mâcher, les diviser, les écraser ni de les altérer d'une manière ou d'une autre pouvant modifier la vitesse de libération du bupropion.

Ajustement posologique en présence d'atteinte hépatique

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique ou rénale afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, sécheresse buccale, convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

Atteinte hépatique légère ou modérée

Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par ZYBAN devrait être institué à 100 mg/jour. La dose d'entretien peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La prudence est de mise étant donné qu'on ne dispose d'aucune expérience clinique avec ZYBAN chez les patients qui présentent une atteinte hépatique ([voir 7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS](#)).

Atteinte grave

Étant donné les risques associés aux pics plasmatiques du bupropion et à l'accumulation du médicament, ZYBAN n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si jamais un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La dose ne doit pas dépasser 150 mg aux deux jours chez ces patients. Toute réduction théorique de la dose fondée sur les résultats des études pharmacocinétiques peut entraîner des concentrations toxiques de médicaments chez ce groupe de patients ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Ajustement posologique en présence d'atteinte rénale

ZYBAN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une atteinte rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence des doses ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à ZYBAN, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents tard durant le troisième trimestre ont

développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et un gavage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lors du traitement avec ZYBAN d'une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin doit soigneusement prendre en considération les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement. Le médecin doit considérer la réduction progressive de la dose de ZYBAN durant le troisième trimestre.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, le risque d'accumulation du bupropion et de ses métabolites est plus élevé, notamment en raison de la possibilité d'une atteinte rénale. Par conséquent, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personne âgées](#)).

Individualisation du traitement

Les patients sont plus susceptibles de cesser de fumer et de demeurer abstinents s'ils sont vus fréquemment et reçoivent du soutien de leur médecin ou d'autres professionnels de la santé. Il est important de voir à ce que les patients lisent les instructions fournies et à ce qu'ils obtiennent réponse à leurs questions. Les médecins devraient étudier le programme global de désaccoutumance au tabac incluant ZYBAN. Les patients doivent être informés de l'importance de participer aux séances visant à modifier le comportement ou au programme de counseling et de soutien offert lorsqu'ils prennent ZYBAN.

L'objectif du traitement par ZYBAN est l'abstinence totale. Si un sujet n'a pas fait de progrès significatif vers cette abstinence à la septième semaine de traitement par ZYBAN, il est peu probable qu'il cessera de fumer durant cette tentative, et le traitement devrait être interrompu.

Les patients qui ne parviennent pas à cesser de fumer pendant une tentative peuvent bénéficier d'interventions pour améliorer leurs chances de succès lors de tentatives subséquentes. Les patients qui ne réussissent pas devraient être évalués de façon à déterminer la raison de leur échec. Une nouvelle tentative devrait être encouragée lorsque les facteurs contribuant à l'échec peuvent être éliminés ou réduits et lorsque les circonstances sont plus favorables.

Traitement d'association par ZYBAN et par la nicotine par voie transdermique (NVT)

ZYBAN peut être prescrit en association avec la NVT pour la cessation du tabagisme. Avant de prescrire le traitement d'association, le médecin doit prendre connaissance des renseignements thérapeutiques détaillés sur ZYBAN et sur la NVT. Le traitement par ZYBAN est institué à raison de 150 mg par jour alors que le patient fume toujours, puis la dose est portée trois jours plus tard à 300 mg par jour en deux prises de 150 mg. La NVT peut être ajoutée au traitement par ZYBAN au bout d'environ une semaine lorsque le patient atteint la date à laquelle il doit cesser de fumer. Pendant les 8^e et 9^e semaines, la dose de la NVT doit être réduite (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Il est recommandé de surveiller les patients traités par l'association ZYBAN-NVT afin de déceler toute hypertension liée au traitement.

4.5 Dose oubliée

On devrait prendre ZYBAN à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus qu'une dose par jour. Si l'on a manqué l'heure normale d'administration, on devrait sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

5 SURDOSAGE

Surdosage chez l'humain

En plus des événements rapportés dans la section Effets indésirables ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), le surdosage a entraîné des symptômes comprenant somnolence, perte de conscience et changements à l'ECG comme des troubles de la conduction (incluant la prolongation du complexe QRS) ou des arythmies.

Il n'existe qu'une expérience très limitée avec le surdosage du bupropion à libération prolongée; trois cas ont été signalés lors des essais cliniques chez les patients dépressifs. Un patient a ingéré 3 000 mg de bupropion en comprimés à libération prolongée et a vomi rapidement après le surdosage; le patient avait la vue trouble et se sentait étourdi. Un autre patient a avalé une « poignée » de comprimés de bupropion à libération prolongée et a présenté de la confusion, de la léthargie, des nausées, de l'énervement et des convulsions. Enfin, un troisième patient a ingéré 3 600 mg de bupropion en comprimés à libération prolongée et une bouteille de vin; il a eu des nausées et des hallucinations visuelles et s'est également senti chancelant. Aucun de ces patients n'a toutefois présenté d'autres séquelles.

On a beaucoup d'expérience du surdosage avec la préparation de bupropion à libération immédiate. Treize cas de surdosage se sont produits pendant les essais cliniques chez les patients déprimés. Douze patients ont ingéré 850 à 4 200 mg et se sont rétablis sans séquelles importantes. Un autre patient qui a ingéré 9 000 mg de bupropion à libération immédiate et 300 mg de tranlycypromine a eu une crise d'épilepsie tonico-clonique et s'est rétabli sans autre séquelle.

Depuis la commercialisation du produit, des surdosages allant jusqu'à 17 500 mg de bupropion à libération immédiate ont été signalés. Des convulsions ont été observées dans environ un tiers des cas. D'autres réactions graves constatées avec des doses excessives de cette préparation seule comprennent les hallucinations, la perte de conscience et la tachycardie sinusale. La fièvre, la rigidité musculaire, la rhabdomyolyse, l'hypotension, la stupeur, le coma et l'insuffisance respiratoire ont été signalés lorsque le bupropion à libération immédiate faisait partie intégrante de surdosages polychimiothérapeutiques.

Bien que la plupart des patients se soient rétablis sans séquelle, de rares décès liés au surdosage de bupropion à libération immédiate seul ont été signalés chez des patients ingérant des doses massives de ce médicament. Des convulsions multiples incontrôlables, une bradycardie, une défaillance cardiaque et un arrêt cardiaque précédant le décès ont été signalés dans le cas de ces patients.

Une toxicité sérotoninergique a été rapportée avec un surdosage de bupropion au cours de l'expérience post-commercialisation ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

Traitement du surdosage

L'hospitalisation est recommandée en cas de surdosage. Dégager les voies respiratoires et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Surveiller le rythme cardiaque (ECG) et les signes vitaux. Une surveillance par électroencéphalographie est également recommandée au cours des 48 premières heures après l'ingestion. De plus, les mesures d'appoint habituelles sont recommandées pour soulager les symptômes. Il est déconseillé de provoquer des vomissements. Dans les cas où l'ingestion est récente ou en présence de symptômes, on peut effectuer un lavage gastrique à l'aide d'un tube oro-gastrique de gros calibre en assurant la protection adéquate des voies respiratoires, au besoin.

On doit administrer du charbon activé. Dans les cas de surdose de bupropion, aucune expérience n'a été tentée concernant le recours à une diurèse forcée, à la dialyse, à l'hémoperfusion ou à la transfusion totale. On ne connaît aucun antidote spécifique du bupropion.

Étant donné que ZYBAN est associé à un risque de crises convulsives lié à la dose, on doit envisager l'hospitalisation si une surdose est soupçonnée. D'après les études chez l'animal, il est recommandé de traiter les crises convulsives à l'aide d'une benzodiazépine administrée par voie intraveineuse et d'autres mesures d'appoint, comme il convient.

Dans le traitement d'un surdosage, on ne peut écarter la possibilité d'une ingestion de substances multiples. Le médecin doit songer à communiquer avec un centre antipoison pour obtenir un complément d'information sur le traitement d'un surdosage. Pour obtenir les numéros de téléphone des centres antipoison homologués, consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 150 mg	Cellulose microcristalline, chlorhydrate de cystéine, cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque bleue AD&C No. 2, laque rouge AD&C No. 40, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, stéarate de magnésium. Les comprimés portent une inscription imprimée à l'encre noire comestible.

Les comprimés ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) se présentent en plaquettes alvéolées, dans une boîte de 100 comprimés à 150 mg, violets, ronds, biconvexes et pelliculés portant la mention « ZYBAN 150 ».

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION

Bien que ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) ne soit pas indiqué pour le traitement de la dépression, il contient le même principe actif – le bupropion – que les antidépresseurs WELLBUTRIN^{MD} SR et WELLBUTRIN^{MD} XL. Les cliniciens doivent donc connaître les renseignements suivants :

Enfants : Données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo

- Des analyses récentes des bases de données provenant des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS et des autres nouveaux antidépresseurs suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotifs, incluant un risque accru de pensées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.
- Le petit dénominateur de la base de données des essais cliniques et la variabilité des taux des placebos empêchent d'obtenir des conclusions fiables quant aux profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

Adultes et enfants : Données supplémentaires

Certains essais cliniques et rapports post-commercialisation portant sur les ISRS et les autres nouveaux antidépresseurs, y compris le bupropion, ont révélé, chez l'adulte et chez l'enfant, des effets indésirables graves relatifs à l'agitation conjugués à des cas d'automutilation ou d'agression envers les autres. Ces effets indésirables de nature agitative incluent : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements sont survenus plusieurs semaines après le début du traitement.

Un suivi clinique étroit, afin de déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportements suicidaires potentiels, est conseillé pour les patients de tous âges. Cela inclut la surveillance des changements émotifs et comportementaux de nature agitative.

Ces symptômes neuropsychiatriques ont été signalés chez des patients qui essayaient d'arrêter de fumer à l'aide de ZYBAN et qui avaient déjà présenté ou non des problèmes psychiatriques. Certains des cas signalés pourraient avoir été compliqués par des symptômes de sevrage à la nicotine chez les patients ayant arrêté de fumer. Une humeur dépressive peut être l'un des symptômes du sevrage à la nicotine. Une dépression, rarement associée à des idées suicidaires, a été observée chez les fumeurs essayant d'arrêter de fumer sans aide médicamenteuse. Toutefois, certains de ces symptômes ont aussi été observés chez des patients qui continuaient de fumer tout en prenant ZYBAN. Tous les patients prenant ZYBAN devraient faire l'objet d'un suivi neuropsychiatrique pour pouvoir détecter de tels symptômes.

Mauvaise utilisation de ZYBAN par injection ou par inhalation

ZYBAN doit être pris par voie orale seulement. Des cas d'inhalation de comprimés écrasés ou d'injection de bupropion dissout ont été signalés, ce qui peut mener à une libération rapide, une absorption rapide et une surdose éventuelle. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés quand le bupropion avait été administré par les narines ou par injection parentérale.

Cardiovasculaire

En pratique clinique, une hypertension, parfois grave et nécessitant un traitement aigu, a été signalée chez les patients recevant du bupropion seul ou en association avec un traitement de remplacement de la nicotine. Ces effets ont été observés chez les patients présentant ou non des signes d'hypertension préexistante.

Les données d'une étude comparative sur la désaccoutumance au tabac entre ZYBAN, la nicotine par voie transdermique (NVT), l'association de bupropion à libération prolongée et de la NVT et enfin un placebo nous portent à croire qu'une fréquence plus élevée d'hypertension surviendrait au cours du traitement chez les patients recevant l'association ZYBAN-NVT. Dans cette étude, 6,1 % des patients traités à l'aide de cette association ont présenté une hypertension durant le traitement par rapport à 2,5 %, 1,6 % et 3,1 % des patients recevant ZYBAN, la NVT et le placebo, respectivement. La majorité de ces patients présentaient des signes d'hypertension préexistante. Trois patients (1,2 %) recevant l'association ZYBAN-NVT, ainsi qu'un patient (0,4 %) traité à l'aide de la NVT seulement ont dû cesser de prendre le médicament à l'étude en raison d'une hypertension, comparativement à aucun des patients recevant ZYBAN ou le placebo. Il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle des patients qui reçoivent une association de bupropion et d'un produit de remplacement de la nicotine.

Il n'existe pas d'expérience clinique établissant l'innocuité de ZYBAN chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Par conséquent, il faut être prudent si on utilise le produit chez ces patients. Le bupropion a été bien toléré chez les patients déprimés qui avaient précédemment manifesté une hypotension orthostatique lors d'un traitement par antidépresseurs tricycliques. Le bupropion a aussi été généralement bien toléré par un groupe de 36 patients hospitalisés souffrant de dépression et d'insuffisance cardiaque stable. Cependant, le bupropion a été associé à une augmentation de la tension artérielle en décubitus chez les patients de l'étude atteints d'insuffisance cardiaque stable, entraînant l'abandon du traitement chez deux patients en raison d'une exacerbation de l'hypertension initiale.

Endocrinien/métabolisme

Possibilité d'une efficacité réduite du tamoxifène

Le tamoxifène, un agent antitumoral, est un promédicament qui exige une activation métabolique par l'isoenzyme CYP2D6. Les médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6, y compris le bupropion, peuvent entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du principal métabolite actif du tamoxifène, l'endoxifène, et ainsi réduire son efficacité. Par conséquent, le bupropion ne devrait pas être utilisé en association avec le tamoxifène et d'autres options de traitement devraient être envisagées (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

Modification du poids

Le gain pondéral est un effet secondaire bien connu de la cessation du tabagisme et peut entraver la décision de cesser de fumer ou encore précipiter les rechutes.

Traitement : On a noté, lors des essais cliniques évaluant un traitement d'une durée de 7 à 12 semaines, une tendance à un gain pondéral moins élevé chez les sujets traités par le bupropion comparativement au groupe placebo. Cette tendance ne s'est pas maintenue. Un an après l'arrêt du bupropion, on a décelé une tendance à un gain pondéral plus faible chez les sujets antérieurement traités à l'aide du placebo.

Entretien : Au cours de l'étude évaluant un traitement d'une durée maximale d'un an, il a été démontré que les patients du groupe ZYBAN accusaient un gain pondéral plus faible (p 0,05) que les patients du groupe placebo durant toute la période de l'étude (8 lb vs 13 lb respectivement, à la 52e semaine).

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés très rarement avec le bupropion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La prudence s'impose chez les patients à risque, tels que les personnes âgées ou les patients traités en concomitance avec des médicaments connus pour causer de l'hyponatrémie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Atteinte hépatique

L'élimination du bupropion est réduite chez tous les sujets présentant une atteinte hépatique de grade C selon la classification de Child-Pugh et certains sujets atteints d'une forme plus bénigne de dysfonction hépatique. Étant donné les risques découlant d'une concentration maximale de bupropion et de l'accumulation du médicament, ZYBAN est déconseillé chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence, à dose réduite, sans dépasser 150 mg aux deux jours.

Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère, le traitement par le bupropion devrait être institué à une dose réduite de 100 mg/jour chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée.

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, sécheresse buccale, crises convulsives) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Atteinte hépatique](#)).

Risque d'hépatotoxicité

Les rats auxquels on a administré pendant une longue période de fortes doses de bupropion ont affiché une augmentation de la fréquence de nodules hyperplasiques dans le foie ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire. Chez les chiens ayant reçu de façon prolongée de fortes doses de bupropion, diverses modifications histologiques ont été observées dans le foie, et les épreuves de laboratoire ont évoqué la présence de lésions hépatocellulaires bénignes.

Neurologique

Convulsions

Les patients doivent être prévenus que les comprimés ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) contiennent le même principe actif que les comprimés WELLBUTRIN^{MD} SR à libération prolongée et les comprimés WELLBUTRIN^{MD} XL à libération prolongée, utilisés pour traiter la dépression. ZYBAN ne doit PAS être administré aux patients recevant déjà un produit renfermant du chlorhydrate de bupropion (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation du bupropion est associée à un risque de crises convulsives lié à la dose. *Par conséquent, les cliniciens ne doivent pas prescrire des doses dépassant 300 mg/jour pour la cessation du tabagisme.* Le risque de convulsions est également lié à des facteurs dus aux patients, à des situations cliniques et aux médicaments concomitants, qui doivent tous être considérés dans la sélection des sujets pour le traitement à l'aide des comprimés ZYBAN.

Aucune convulsion n'a été signalée par des sujets participant aux essais de cessation du tabagisme (n = 1 946). Le taux de convulsions liées à des doses de bupropion à libération prolongée atteignant 300 mg/jour est d'environ 0,1 %. Cette fréquence a été prospectivement déterminée durant un traitement de 8 semaines chez environ 3 100 patients déprimés. Les données pour la préparation à libération immédiate de bupropion ont révélé une fréquence de convulsions d'environ 0,4 % chez les patients dépressifs traités à l'aide de doses de 300 à 450 mg/jour. En outre, la fréquence estimative des convulsions augmente d'environ 10 fois à des doses de 450 à 600 mg/jour.

Facteurs de risque de convulsions

Il semble que le risque de convulsions lors de la prise de bupropion soit associé à la présence de facteurs prédisposant. Par conséquent, ZYBAN est contre-indiqué chez les patients présentant des conditions particulières (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), tandis qu'une extrême prudence est recommandée dans le cas d'autres conditions, dont les suivantes :

- convulsions antérieures (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#));
- des antécédents de traumatisme crânien;
- une tumeur du système nerveux central (SNC);
- la présence d'une atteinte hépatique grave;
- un abus d'alcool, une dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants;
- la prise concomitante de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (pouvant comprendre, sans y être limités, les antipsychotiques, les antidépresseurs, le lithium, l'amantadine, la théophylline, les corticostéroïdes systémiques, les antibiotiques de type quinolone et les antipaludéens);
- la prise de stimulants ou d'anorexigènes en vente libre;
- le diabète traité par des hypoglycémifiants oraux ou par l'insuline.

La liste des facteurs de risque ci-dessus, y compris les médicaments, ne doit pas être considérée comme exhaustive. Tous les facteurs prédisposants doivent être soigneusement examinés pour chaque patient.

Pour réduire au minimum le risque de crises convulsives :

- **la dose quotidienne totale de ZYBAN ne doit pas dépasser 300 mg (dose**

- maximale recommandée) et
- aucune dose unique de ZYBAN ne doit dépasser 150 mg, pour éviter des pics plasmatiques élevés de bupropion ou de ses métabolites.

Dans le cas d'une crise convulsive

On devrait informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par ZYBAN, ils doivent communiquer avec leur médecin ou être amenés immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Ils doivent cesser de prendre ZYBAN et ne jamais reprendre le traitement après avoir subi une crise convulsive associée à ZYBAN, à WELLBUTRIN^{MD} SR ou à WELLBUTRIN^{MD} XL.

Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique

Une toxicité sérotoninergique a été rapportée en association avec un surdosage ([voir 5 SURDOSAGE](#)).

La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une maladie rare mais potentiellement mortelle. Une toxicité sérotoninergique peut survenir lors de l'utilisation combinée de bupropion avec des médicaments sérotoninergiques, comme avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) / des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), mais a également été rapportée avec un surdosage de bupropion.

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (par exemple tachycardie, bouffées de chaleur) et une altération de l'état mental (par exemple anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, (en présence d'au moins un agent sérotoninergique), l'un des éléments suivants est observé:

- Clonus spontané;
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- Tremblements et hyperréflexie;
- Hypertonie et température corporelle > 38 ° C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par ZYBAN et un médicament sérotoninergique est cliniquement justifié, la dose efficace la plus faible du médicament sérotoninergique doit être utilisée et une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de dose.

Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé

Bien que ZYBAN ne soit pas indiqué pour le traitement de la dépression, il contient le bupropion, le même principe actif que les antidépresseurs WELLBUTRIN^{MD} SR et WELLBUTRIN^{MD} XL, qui peut causer une mydriase pouvant déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez les patients présentant un angle irido-cornéen étroit. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent de la douleur aux yeux, un

changement de la vision ou une enflure ou des rougeurs dans ou autour de l'œil.

Psychiatrique

Insomnie

Dans l'essai dose/effet sur la cessation du tabagisme, 29 % des patients traités à raison de 150 mg/jour de ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) et 35 % des patients traités avec 300 mg/jour de ZYBAN ont souffert d'insomnie, comparativement à 21 % des patients du groupe placebo. Les symptômes ont été suffisamment graves pour nécessiter l'abandon du traitement chez 0,6 % des patients du groupe ZYBAN, mais chez aucun des sujets sous placebo.

Dans l'essai comparatif, 40 % des patients traités par 300 mg/jour de ZYBAN, 28 % des patients traités avec 21 mg/jour de nicotine par voie transdermique (NVT) et 45 % des patients traités à l'aide de l'association ZYBAN/NVT ont souffert d'insomnie, comparativement à 18 % des patients sous placebo. Les symptômes ont été suffisamment graves pour nécessiter l'abandon du traitement chez 0,8 % des patients du groupe ZYBAN, mais chez aucun des sujets dans les trois autres groupes de traitement.

On peut réduire l'insomnie au minimum en évitant la prise des doses au coucher et, au besoin, en diminuant la dose.

Changements comportementaux et émotifs de nature agitative

Des changements de nature agitative ont été rapportés avec ZYBAN. Un suivi clinique étroit, afin de déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportements suicidaires potentiels, est donc conseillé pour les patients de tous âges qui se voient prescrire un antidépresseur, incluant le bupropion ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION](#)).

Psychose, confusion et autres phénomènes neuropsychiatriques

Dans les essais cliniques de ZYBAN menés chez des fumeurs non déprimés, la fréquence des effets indésirables neuropsychiatriques a été généralement comparable à celle du groupe placebo. On a signalé chez les patients dépressifs traités par le bupropion lors des essais sur la dépression divers signes et symptômes neuropsychiatriques, notamment idées délirantes, hallucinations, psychose, troubles de la concentration, paranoïa et confusion. Dans certains cas, ces symptômes se sont atténués après diminution de la dose ou arrêt du médicament.

Activation des psychoses ou des manies

Les antidépresseurs peuvent déclencher des épisodes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires durant la phase dépressive de leur maladie et peuvent activer une psychose latente chez d'autres patients particulièrement sensibles. On peut s'attendre à des risques similaires avec la préparation de bupropion à libération prolongée. Ni l'activation des psychoses ni la manie n'ont été signalées dans les essais cliniques avec ZYBAN menés chez les fumeurs non déprimés.

Possibilité d'une altération de la pensée logique et de la motricité fine

Tout médicament psychoactif peut altérer le jugement, la pensée ou la motricité fine. Par conséquent, les sujets devraient être incités à la prudence s'ils doivent utiliser des machines présentant un danger, y compris une automobile, jusqu'à ce qu'ils aient la certitude que le médicament n'a pas d'effets néfastes sur leurs capacités.

Rénal

Atteinte rénale

Il n'y a pas de données cliniques établissant l'innocuité de ZYBAN chez les patients présentant une atteinte rénale. Le bupropion est en grande partie transformé en métabolites actifs dans le foie, et ces derniers subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés par les reins. La prudence est de mise lorsque ZYBAN est utilisé chez des patients présentant une atteinte rénale et il faut envisager une diminution de la fréquence des doses, car le bupropion et ses métabolites risquent, chez ces patients, de s'accumuler au-delà des concentrations habituelles. Il faut surveiller le patient de près afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, sécheresse buccale, crises convulsives) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Sensibilité/résistance

Réactions d'hypersensibilité graves

Lors des essais cliniques, des réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques, caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke ou dyspnée, ont été signalées à un taux de 1 à 3 patients sur 1 000. De plus, dans la période post-commercialisation, il y a eu quelques rares rapports spontanés d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique attribuables au bupropion. Si des réactions allergiques, anaphylactoïdes ou anaphylactiques (éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement, p. ex.) surviennent au cours du traitement, le patient doit cesser de prendre ZYBAN et consulter le médecin.

De l'arthralgie, de la myalgie et de la fièvre ont également été signalées en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux de la maladie sérique.

Il faut immédiatement cesser l'administration du bupropion en présence de réactions d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité doivent être traités selon les pratiques médicales établies. Les cliniciens devraient être conscients que des symptômes peuvent persister même après avoir cessé le médicament et que, par conséquent, un traitement clinique devrait être prodigué. Dans la période post-commercialisation, il y a eu des rapports de réactions d'hypersensibilité chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant qu'ils prenaient le bupropion. Puisque l'on a établi que l'alcool avait contribué à ces réactions, les patients qui prennent le bupropion devraient éviter de consommer de l'alcool (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Interactions avec l'alcool](#)).

Renseignements à donner aux patients

Avant de prescrire ZYBAN, le médecin doit :

- Discuter avec le patient des bienfaits et des risques attendus d'un traitement par ZYBAN et de ceux associés à toutes les autres options possibles pour cesser de fumer. Les patients doivent être informés que dans de nombreux cas, il convient de faire l'essai d'un traitement de substitution de nicotine avant de prescrire ZYBAN.
- Informer le patient que l'ingrédient actif de ZYBAN est le bupropion, un médicament qui sert également à traiter la dépression.
- Informer le patient que le risque de crise convulsive chez les personnes qui prennent du bupropion, l'ingrédient actif de ZYBAN, est d'environ 1 sur 1 000. Pour cette raison, ZYBAN pourrait ne pas convenir au patient. Si le médecin décide de faire l'essai de ZYBAN chez le patient, il doit tenir compte des précautions suivantes pour réduire le risque de crises convulsives.

Le médecin doit donner les directives suivantes au patient recevant ZYBAN :

- Le médecin doit demander au patient de lire la section Renseignements pour le consommateur avant de commencer à prendre ZYBAN
- Le médecin doit aussi fournir au patient des documents d'information et le counseling nécessaire pour l'aider dans sa tentative de cesser de fumer; le patient doit notamment passer en revue avec le médecin son plan d'action global de désaccoutumance au tabac.
- **Le patient doit être informé qu'un traitement de substitution de nicotine peut être administré avec ZYBAN.**
- Il convient de rappeler au patient que l'ingrédient actif de ZYBAN est le bupropion, un médicament qui sert également à traiter la dépression. Un traitement par ce genre de médicaments est plus sûr et plus efficace lorsque le patient décrit régulièrement au médecin comment il se sent. Le patient doit savoir que durant les premières semaines de traitement et à la suite d'une augmentation de la posologie, un petit nombre de patients prenant ce genre de médicaments ont ressenti une agitation inhabituelle, de l'hostilité ou de l'anxiété, ou encore des pensées impulsives et troublantes comme des idées d'automutilation ou de mal à autrui. Si cela arrive au patient, il doit être prévenu de demander immédiatement une aide médicale. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation.
- Le patient doit être averti de ne jamais prendre les antidépresseurs WELLBUTRIN^{MD} XL ou WELLBUTRIN^{MD} SR avec ZYBAN et de ne jamais dépasser la dose recommandée de ZYBAN. De même, si le patient oublie une dose, il doit attendre et prendre le prochain comprimé au moment habituel; il ne doit pas doubler la dose. D'autres médicaments peuvent également augmenter le risque de crises convulsives, dont les médicaments contre la dépression et certains antibiotiques.
- On doit conseiller au patient de parler de sa consommation d'alcool avec son médecin avant de prendre ZYBAN.
- Si un patient présente des signes de réaction allergique comme une éruption cutanée ou une difficulté à respirer, il doit cesser de prendre ZYBAN et communiquer immédiatement avec son médecin ou un professionnel de la santé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Effets tératogènes

Des études de tératologie ont été effectuées chez le rat, à des doses atteignant 450 mg/kg et chez le lapin, à des doses de jusqu'à 150 mg/kg (soit respectivement des doses d'environ 14 et 10 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, selon un rapport mg/m²). Ces études n'ont pas révélé d'altération de la fécondité ni d'effet nocif du bupropion sur le fœtus. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que s'il est de toute évidence nécessaire. On devrait encourager les femmes enceintes qui fument à essayer de cesser en utilisant des méthodes éducationnelles et comportementales avant un traitement pharmacologique.

Exposition au premier trimestre

Des données provenant des registres de grossesses ont documenté la survenue de malformations congénitales, y compris cardiovasculaires (p. ex., communication interventriculaire ou interauriculaire) par suite d'une exposition maternelle au bupropion au cours du premier trimestre. Un traitement au bupropion ne devrait être initié pendant la grossesse ou chez les femmes qui ont l'intention de devenir enceintes que si les bienfaits escomptés du traitement contrebalancent le risque potentiel pour le fœtus.

Troisième trimestre

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à ZYBAN, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs récents tard durant le troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et un gavage. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques suivantes ont été rapportées : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurer constamment. La fréquence de ces symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Ces effets sont compatibles soit avec un effet toxique direct des ISRS ou des autres récents antidépresseurs ou encore, possiblement, avec un syndrome de sevrage du médicament. Lors du traitement avec ZYBAN d'une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin doit soigneusement prendre en considération les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Travail et accouchement

L'effet de ZYBAN sur les femmes lors du travail et de l'accouchement est inconnu.

7.1.2 Allaitement

Le bupropion et ses métabolites passent dans le lait humain. Étant donné la possibilité de réactions indésirables graves provoquées par ZYBAN chez les nouveau-nés nourris au sein, il faut décider soit de cesser l'allaitement soit de cesser la prise du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Il n'y avait pas de sujets de moins de 18 ans dans les essais cliniques de ZYBAN. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les fumeurs de ce groupe d'âge n'ont pas été établies et l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être plus élevé chez les patients (> 65 ans) dont la fonction rénale est altérée. Par conséquent, comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Des quelque 6000 patients ayant participé aux essais cliniques sur les comprimés de bupropion à libération prolongée (études sur la dépression et sur la désaccoutumance au tabac), 275 étaient âgés d'au moins 65 ans et 47 avaient au moins 75 ans. En outre, plusieurs centaines de patients de 65 ans et plus ont pris part à des essais cliniques sur le bupropion à libération immédiate (études sur la dépression). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, d'autres données provenant de l'expérience clinique n'ont pas révélé non plus de différence dans la réponse thérapeutique entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les renseignements fournis sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES sont surtout fondés sur les données de l'essai dose/effet et de l'essai comparatif qui évaluaient ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) comme aide anti-tabagique. Les renseignements sur les effets indésirables supplémentaires liés au bupropion à libération prolongée figurent dans une section distincte

(voir [8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché. Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques et la période post-commercialisation du bupropion](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Des effets indésirables ont provoqué l'abandon du traitement chez 8 % des 706 patients traités par ZYBAN et chez 5 % des 313 patients traités par placebo. Les effets ayant le plus souvent conduit à la cessation du traitement par ZYBAN comprenaient des troubles du système nerveux (3,4 %), surtout les tremblements, et des affections cutanées (2,4 %), surtout des éruptions cutanées.

Fréquence des effets indésirables couramment observés

Les effets indésirables les plus couramment observés et constamment liés à l'utilisation de ZYBAN sont la sécheresse de la bouche et l'insomnie. Les effets indésirables les plus couramment observés sont définis comme les effets indésirables qui se produisent constamment à un taux de cinq points de pourcentage supérieur à celui associé au placebo lors des études cliniques.

Effets indésirables liés à la dose

La fréquence de la sécheresse de la bouche et de l'insomnie pourrait être reliée à la dose de ZYBAN. La fréquence de ces effets indésirables peut être réduite au minimum en diminuant la dose de ZYBAN. En outre, l'insomnie peut être limitée en évitant la prise des doses au coucher.

Effets indésirables se produisant à une fréquence d'au moins 1 % parmi les patients traités par ZYBAN

Au tableau 1 figurent les effets indésirables survenus au cours du traitement lors de l'essai dose/effet à une fréquence d'au moins 1 % et qui ont été plus fréquents dans le groupe ZYBAN que dans le groupe placebo. Au tableau 2 figurent les effets indésirables survenus au cours du traitement lors de l'essai comparatif à une fréquence d'au moins 1 % et qui ont été plus fréquents dans les groupes ZYBAN, NVT ou ZYBAN-NVT que dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés suivant un dictionnaire basé sur COSTART.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement lors de l'essai dose/effet*

Système ou appareil	ZYBAN 100 à 300 mg/j (n = 461) %	Placebo (n = 150) %
Organisme (en général)		
Douleur au cou	2	<1
Réaction allergique	1	0
Système cardiovasculaire		
Bouffées de chaleur	1	0
Hypertension	1	<1
Appareil digestif		
Sécheresse de la bouche	11	5
Accroissement de l'appétit	2	<1
Anorexie	1	<1
Appareil locomoteur		
Arthralgie	4	3
Myalgie	2	1
Système nerveux		
Insomnie	31	21
Étourdissements	8	7
Tremblements	2	1
Somnolence	2	1
Troubles de la pensée	1	0
Appareil respiratoire		
Bronchite	2	0
Peau		
Prurit	3	<1
Éruptions cutanées	3	<1
Sécheresse de la peau	2	0
Urticaire	1	0
Organe des sens		
Dysgueusie	2	<1

* Effets indésirables se produisant à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par ZYBAN et plus fréquents que dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables (%) survenus durant le traitement lors de l'essai comparatif*

Effet indésirable	ZYBAN 300 mg/jour (n = 243) %	Nicotine par voie transdermique (NVT) 21 mg/jour (n = 243) %	ZYBAN et NVT (n = 244) %	Placebo (n = 159) %
Organisme				
Douleur abdominale	3	4	1	1
Lésion accidentelle	2	2	1	1
Douleur thoracique	<1	1	3	1
Douleur au cou	2	1	<1	0
Œdème facial	<1	0	1	0
Système cardiovasculaire				
Hypertension	1	<1	2	0
Palpitations	2	0	1	0
Appareil digestif				
Nausées	9	7	11	4
Sécheresse de la bouche	10	4	9	4
Constipation	8	4	9	3
Diarrhée	4	4	3	1
Anorexie	3	1	5	1
Ulcères de la bouche	2	1	1	1
Soif	<1	<1	2	0
Appareil locomoteur				
Myalgie	4	3	5	3
Arthralgie	5	3	3	2
Système nerveux				
Insomnie	40	28	45	18
Rêves anormaux	5	18	13	3
Anxiété	8	6	9	6

Troubles de la concentration	9	3	9	4
Étourdissements	10	2	8	6
Nervosité	4	<1	2	2
Tremblements	1	<1	2	0
Dysphorie	<1	1	2	1
Appareil respiratoire				
Rhinite	12	11	9	8
Accroissement de la toux	3	5	<1	1
Pharyngite	3	2	3	0
Sinusite	2	2	2	1
Dyspnée	1	0	2	1
Épistaxis	2	1	1	0
Peau				
Réaction au site d'application	11	17	15	7
Éruption cutanée	4	3	3	2
Prurit	3	1	5	1
Urticaire	2	0	2	0
Organes des sens				
Dysgueusie	3	1	3	2
Acouphène	1	0	<1	0

* Effets indésirables se produisant à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par ZYBAN, la NVT ou l'association ZYBAN-NVT et plus fréquents que dans le groupe placebo.

ZYBAN a été bien toléré au cours de l'étude d'une durée maximale d'un an visant à évaluer la prévention des rechutes. Les effets indésirables étaient semblables, par leur fréquence et leur nature, à ceux qui ont été observés lors des essais dose/effet et comparatif.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

ZYBAN a été bien toléré au cours de l'étude d'une durée maximale d'un an visant à évaluer la prévention des rechutes. Les effets indésirables étaient semblables, par leur fréquence et leur nature, à ceux qui ont été observés lors des essais dose/effet et comparatif.

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques et la période post-commercialisation du bupropion

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par ZYBAN est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par ZYBAN chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (ZYBAN, WELLBUTRIN^{MD} XL ou WELLBUTRIN^{MD} SR) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Convulsions](#)).

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables ci-après ont été signalés lors d'essais cliniques et après la commercialisation du bupropion à libération prolongée chez des patients dépressifs et chez des fumeurs non déprimés, ainsi que durant les essais cliniques et après la commercialisation de la préparation de bupropion à libération immédiate.

Les effets indésirables dont les fréquences sont fournies ci-dessous se sont produits lors d'essais cliniques avec le bupropion à libération prolongée. Les fréquences représentent la proportion des patients qui ont présenté des effets indésirables durant la phase de traitement à au moins une reprise lors des essais contrôlés par placebo pour la dépression (n = 987) ou pour la désaccoutumance au tabac (n = 1 013), ou encore la proportion des patients qui ont éprouvé un effet indésirable nécessitant l'abandon du traitement lors d'un essai ouvert de pharmacovigilance avec les comprimés de bupropion à libération prolongée (n = 3 100). Tous les effets indésirables survenus durant la phase de traitement sont inclus, sauf les suivants : les effets indésirables énumérés aux tableaux 1 et 2; ceux indiqués dans d'autres sections de la monographie ayant trait à l'innocuité; ceux inclus dans la nomenclature de COSTART et qui sont trop généraux ou trop précis au point de ne procurer aucune information utile; ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à l'utilisation du médicament; ceux qui n'étaient pas graves et se sont produits chez moins de deux patients.

Les effets indésirables sont en outre classés par appareil ou système de l'organisme et sont énumérés par ordre décroissant selon les définitions suivantes de la fréquence : les effets indésirables fréquents sont définis comme ceux qui se produisent chez au moins 1 patient sur 100. Les effets peu fréquents sont ceux qui se produisent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000, alors que les effets rares sont ceux qui se produisent chez moins de 1 patient sur 1 000.

Les effets indésirables dont les fréquences ne sont pas fournies se sont produits lors des essais cliniques ou de la période post-commercialisation du bupropion. Seuls les effets indésirables qui n'ont pas été précédemment indiqués pour le bupropion à libération prolongée sont inclus. On ignore jusqu'à quel point ces effets peuvent être associés au traitement par ZYBAN.

Organisme (en général)

Fréquents : asthénie, fièvre et céphalées. Peu fréquents : dorsalgie, frissons, hernie inguinale, douleur thoracique musculo-squelettiques, douleur et photosensibilité. Rare : malaise.

Système cardiovasculaire

Peu fréquents : bouffées vasomotrices, migraine, hypotension orthostatique, accident vasculaire cérébral, tachycardie et vasodilatation. Rare : syncope. Ont également été observés : trouble cardiovasculaire, bloc AV complet, extrasystoles, hypotension, hypertension artérielle (parfois grave, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires](#)),

infarctus du myocarde, phlébite et embolie pulmonaire.

Appareil digestif

Fréquents : dyspepsie, flatulence et vomissements. Peu fréquents : anomalie de la fonction hépatique, bruxisme, dysphagie, reflux gastrique, gingivite, glossite, ictère et stomatite. Rare : œdème de la langue. Ont été également observés : colite, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hépatite, augmentation de la salivation, perforation intestinale, lésions hépatiques, pancréatite, ulcère gastrique et anomalie des selles.

Système endocrinien

Ont également été observés : hyperglycémie, hypoglycémie et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

Sang et système lymphatique

Peu fréquent : ecchymoses. Ont également été observés : anémie, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopénie et thrombocytopénie.

Métabolisme et nutrition

Peu fréquents : œdème, accroissement du poids et œdème périphérique. Très rare : hyponatrémie. On a également observé de la glycosurie.

Appareil locomoteur

Peu fréquents : crampes à la jambe et contractions musculaires. Ont également été observés : arthrite, rigidité musculaire/fièvre/rhabdomyolyse et faiblesse musculaire.

Système nerveux

Fréquents : agitation, dépression et irritabilité. Peu fréquents : anomalies de la coordination, stimulation du SNC, confusion, diminution de la libido, diminution de la mémoire, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, idéation suicidaire et vertige. Rares : amnésie, ataxie, déréalisation, hypomanie et crises convulsives. Ont été également observés : anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG), akinésie, aphasie, coma, délire, idées délirantes, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, syndrome extrapyramidal, hallucinations, hypokinésie, augmentation de la libido, réaction maniaque, névralgie, neuropathie, réaction paranoïde et mise en évidence d'une dyskinésie tardive.

Appareil respiratoire

Rare : bronchospasme. On a également observé de la pneumonie.

Peau/Hypersensibilité

Fréquent : sudation. Peu fréquents : acné et sécheresse de la peau. Rare : éruption maculopapuleuse. Ont été également observés : alopecie, œdème de Quincke, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, hirsutisme et syndrome de Stevens-Johnson. Arthralgie, myalgie et fièvre ont également été signalées en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux de la maladie sérique.

Organes des sens

Fréquent : amblyopie. Peu fréquents : anomalies de l'accommodation et sécheresse oculaire. Ont été également observés : surdité, diplopie et mydriase.

Appareil urogénital

Fréquent : pollakiurie. Peu fréquents : impuissance, polyurie et mictions impérieuses. Ont été également observés : éjaculation anormale, cystite, dyspareunie, dysurie, gynécomastie, ménopause, érection douloureuse, trouble de la prostate, salpingite, incontinence urinaire, rétention urinaire, troubles des voies urinaires et vaginite.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études *in vitro* indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme IIB6 du cytochrome P450 (CYP2B6). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre ZYBAN et les médicaments qui influent sur le métabolisme de l'isoenzyme CYP2B6 (orphénadrine et cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine, et clopidogrel p. ex.). Le thréohydrobupropion, un métabolite du bupropion, ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450.

Peu de données ont été systématiquement recueillies sur le métabolisme du bupropion lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments, ou sur les effets de ZYBAN sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels il est administré.

Selon les données obtenues chez l'animal, le bupropion pourrait être un inducteur des enzymes de biotransformation des médicaments chez l'humain. Cependant, après administration de 100 mg de bupropion 3 fois par jour pendant 14 jours à 8 volontaires de sexe masculin en bonne santé, aucune preuve de l'induction de son propre métabolisme n'a pu être observée.

Le bupropion est fortement métabolisé. L'administration concomitante d'autres médicaments peut modifier son activité clinique. La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, ritonavir et éfavirenz) peuvent stimuler le métabolisme du bupropion.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450IID6 (CYP2D6)

L'isoenzyme CYP2D6 métabolise un grand nombre de médicaments, y compris la plupart des antidépresseurs (les ISRS et bon nombre d'agents tricycliques), les bêta-bloquants, les antiarythmiques et les antipsychotiques. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par cette isoenzyme, le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude effectuée chez 15 sujets de sexe masculin, âgés de 19 à 35 ans, qui accusaient un métabolisme marqué à l'égard de l'isoenzyme CYP2D6, l'administration de doses quotidiennes de bupropion, à raison de 150 mg deux fois par jour, suivie d'une dose unique de 50 mg de désipramine a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} , de l'ASC et de la $t_{1/2}$ de la désipramine, de deux, cinq et deux fois respectivement. Cet effet a persisté pendant au moins sept jours après la dernière dose de bupropion. L'administration concomitante du bupropion avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 n'a pas été étudiée de façon rigoureuse.

Un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par cet isoenzyme (comme certains bêta-bloquants, antiarythmiques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques) devrait être entrepris à la plus faible dose de la plage posologique du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, on devrait envisager le besoin de réduire la dose du médicament d'origine, surtout lorsque ce

dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.

Tamoxifène

Le tamoxifène est un promédicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6. L'administration concomitante de ce médicament avec un puissant inhibiteur du CYP2D6 comme le bupropion peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'un métabolite primaire actif (l'endoxifène). Par conséquent, comme l'utilisation chronique d'inhibiteurs du CYP2D6 en concomitance avec le tamoxifène peut entraîner une baisse de l'efficacité du tamoxifène, le bupropion ne devrait pas être administré en association avec ce médicament, et d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Citalopram

Le citalopram (un ISRS) n'est pas principalement métabolisé par le CYP2D6. Toutefois, dans le cadre d'une étude (étude croisée en trois périodes et par traitement séquentiel menée chez 30 volontaires en santé), le bupropion a eu pour effet d'augmenter la C_{max} et l'ASC du citalopram de 30 % et de 40 %, respectivement. Le citalopram n'a pas modifié de façon significative les propriétés pharmacocinétiques du bupropion dans cette étude.

Ritonavir et Éfavirenz

Dans le cadre d'une étude séquentielle, ouverte et en deux phases menée chez 64 volontaires en santé, l'administration de ritonavir (à raison de 100 mg deux fois par jour ou de 600 mg deux fois par jour) ou l'administration biquotidienne de ritonavir à 100 mg en association avec du lopinavir à 400 mg (KALETRA^{MD}) a entraîné une diminution de l'exposition au bupropion (150-300 mg par jour) et à ses principaux métabolites, de l'ordre d'environ 20 à 80 % et de façon proportionnelle à la dose. De même, la prise unique quotidienne d'éfavirenz à 600 mg pendant deux semaines a entraîné une diminution d'environ 55 % de l'exposition à une seule dose de 150 mg de bupropion par voie orale chez 13 volontaires en santé (âgés de 18 à 55 ans). Cet effet associé à l'association du ritonavir et de KALETRA^{MD} et à l'éfavirenz, qui serait attribuable à l'induction du métabolisme du bupropion, peut être significatif sur le plan clinique. Chez les patients à qui l'on prescrit l'un ou l'autre de ces médicaments en plus du bupropion, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de bupropion. Il faut toutefois se garder de dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de bupropion. Les effets du bupropion sur les paramètres pharmacocinétiques de l'association du ritonavir et de KALETRA^{MD} et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.

Contre-indication de la coadministration de thioridazine

L'antipsychotique thioridazine administré seul produit un allongement de l'intervalle QTc qui est associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe ainsi qu'à la mort subite. Comme cet effet semble lié à la dose, on s'attend à ce qu'une inhibition du métabolisme de la thioridazine augmente ce risque. Selon une étude menée in vivo, les médicaments qui inhibent le CYP2D6 élèveraient la concentration plasmatique de la thioridazine. Par conséquent, l'usage concomitant de la thioridazine et de ZYBAN est contre-indiqué ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Administration concomitante d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6

On envisagera avec prudence l'administration concomitante du bupropion et d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6, y compris certains antidépresseurs (nortriptyline, imipramine, désipramine, paroxétine, fluoxétine, sertraline, venlafaxine p. ex.), les antipsychotiques (halopéridol, rispéridone, p. ex.), les bêta-bloquants (métoprolol, bisoprolol, carvedilol p. ex.) et les antiarythmiques de type 1C (propafénone, flécaïnide, p. ex.). Le cas échéant, le médicament concomitant devrait être administré à la plus faible dose de la plage posologique au départ. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, on devrait envisager le besoin de réduire la dose du médicament initial, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Des études chez l'animal démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par un IMAO, la phénelzine. L'utilisation concomitante de bupropion et d'inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt des inhibiteurs de la MAO et le début du traitement par bupropion (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Cimétidine

Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés lors d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après administration orale de deux comprimés à libération prolongée de bupropion à 150 mg, avec et sans 800 mg de cimétidine. Une dose unique de cimétidine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques estimatifs d'une dose unique de bupropion ou d'hydroxybupropion, et n'a causé qu'une augmentation faible mais statistiquement significative de l'ASC (16 %) et de la C_{max} (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion associés.

Lamotrigine

Dans une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 12 volontaires en santé, l'administration de multiples doses de bupropion à libération prolongée par voie orale, à raison de 150 mg deux fois par jour, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de 100 mg de lamotrigine. En outre, elle a été associée à une augmentation de seulement 15 % de l'ASC du métabolite de la lamotrigine (glucuronide de lamotrigine), pourcentage jugé non significatif sur le plan clinique. L'effet de la lamotrigine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion est inconnu.

Lévodopa et amantadine

Des données cliniques limitées permettent de penser qu'il existe une plus forte fréquence d'effets neuropsychiques indésirables, tels que la confusion, l'agitation et le délire, chez les patients recevant du bupropion conjointement avec de la lévodopa ou de l'amantadine. Des tremblements, de l'ataxie et des étourdissements ont aussi été signalés. L'administration de ZYBAN à des patients prenant déjà de la lévodopa ou de l'amantadine doit s'effectuer avec prudence, une faible dose étant utilisée au départ puis augmentée graduellement.

Clopidogrel et ticlopidine

On a démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent l'hydroxylation du bupropion catalysée par le CYP 2B6. En moyenne, on a noté une réduction de l'aire sous la courbe concentration plasmatique - temps (ASC) de l'hydroxybupropion de 52 % avec le clopidogrel et de 84 % avec la ticlopidine. L'ASC du bupropion a augmenté de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec la ticlopidine. Par conséquent, l'administration concomitante de bupropion et du clopidogrel ou de la ticlopidine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bupropion et une réduction des concentrations d'hydroxybupropion. Cela pourrait affecter l'efficacité du bupropion et pourrait également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la concentration avec le bupropion, comme les convulsions ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Convulsions](#)). Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie du bupropion chez les patients prenant des médicaments pour réduire la formation de caillots sanguins, tels que le clopidogrel et/ou la ticlopidine.

Digoxine

L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut réduire les taux de digoxine. Un rapport clinique suggère que lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) réduit 1,6 fois l'ASC₀ à 24 h de la digoxine et augmente la clairance rénale 1,8 fois chez des volontaires en bonne santé. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'administration concomitante de ZYBAN et de digoxine est nécessaire.

Coadministration de ZYBAN et de médicaments qui prédisposent aux crises convulsives

On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante de ZYBAN et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (antipsychotiques, antidépresseurs, théophylline, lithium, amantadine, corticostéroïdes systémiques, p. ex.) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Convulsions](#)). On aura recours à de faibles doses initiales et à une augmentation graduelle de la dose, le cas échéant.

Coadministration de ZYBAN et d'autres médicaments agissant sur le SNC

Les risques de l'administration de ZYBAN conjointement avec d'autres médicaments agissant sur le SNC n'ont pas été systématiquement évalués. Il faut donc faire preuve de prudence si l'on utilise de telles associations médicamenteuses.

Nicotine par voie transdermique

La nicotine par voie transdermique (NVT) utilisée lors d'essais cliniques ne semble pas avoir d'effets sur les propriétés pharmacocinétiques de ZYBAN. La pharmacocinétique du bupropion et de ses principaux métabolites semble similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#).

Abandon du tabac

Des changements physiologiques dus à la désaccoutumance au tabac, avec ou sans l'aide de ZYBAN, peuvent influencer sur les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments

administrés en concomitance, ce qui peut nécessiter un ajustement posologique.

Alcool

Dans la période de post-commercialisation, il y a eu des rapports d'événements indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance réduite à l'alcool chez des patients qui avaient bu de l'alcool durant le traitement au bupropion. Des décès ont été rarement rapportés suite à cette association. Cependant, une relation causale n'a pas été déterminée. On devrait éviter de consommer de l'alcool durant un traitement au bupropion (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Facteurs de risque de convulsion](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture n'a pas d'effets cliniques pertinents sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de bupropion, par conséquent ZYBAN peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits de phytothérapie n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme par lequel ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) accroît l'aptitude des patients à s'abstenir de fumer est inconnu. Cependant, on présume que cette action s'effectue par l'intermédiaire de mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminergiques. ZYBAN est un bloqueur faible de la recapture neuronale de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine et n'inhibe pas la monoamine-oxydase. ZYBAN n'est pas chimiquement apparenté à la nicotine ni à aucun autre agent actuellement utilisé dans le traitement de la dépendance à la nicotine.

Le bupropion, initialement conçu comme un antidépresseur de la classe des aminocétone, n'est pas chimiquement apparenté aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ni à d'autres antidépresseurs connus. Sa structure ressemble de très près à celle du diéthylpropion; il est apparenté aux phényléthylamines.

10.2 Pharmacocinétique

Le bupropion est un mélange racémique. L'activité pharmacologique et la pharmacocinétique des énantiomères individuels n'ont pas été étudiées. Le bupropion suit une pharmacocinétique biphasique que l'on caractérise le mieux en utilisant un modèle à deux compartiments. La phase terminale a une demi-vie moyenne (\pm % du CV) d'environ 21 heures (\pm 20 %), alors que la phase de distribution a une demi-vie moyenne de 3 à 4 heures.

Absorption

Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

Le bupropion n'a pas été administré à l'humain par voie intraveineuse. Par conséquent, la biodisponibilité absolue des comprimés ZYBAN à libération prolongée chez l'humain n'a pas été déterminée. Chez le rat et le chien, la biodisponibilité du bupropion se situait entre 5 % et 20 %.

Après administration orale de ZYBAN à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales du bupropion ont été obtenues dans les 3 heures. Les concentrations maximales moyennes (C_{max}) ont été de 91 et de 143 ng/mL lors de deux études à dose unique de 150 mg. La C_{max} moyenne à l'état d'équilibre, après une dose de 150 mg toutes les 12 heures, est de 136 ng/mL.

Trois études auprès de volontaires sains suggèrent que l'exposition au bupropion pourrait augmenter lorsque les comprimés de bupropion à libération soutenue sont administrés avec des aliments. Dans ces trois études, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de bupropion ont augmenté de 11 %, 16 % et 35 % lorsque pris avec des aliments. L'exposition globale au bupropion (aire sous la courbe) a augmenté de 17 %, 17 % et 19 % dans les trois études.

Effet sur les aliments

La prise d'aliments augmente la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) du bupropion de 11 % et de 17 %, respectivement. Cela indique que les aliments n'ont pas d'effet significatif du point de vue clinique.

Distribution

Les épreuves in vitro indiquent que le bupropion est lié dans une proportion de 84 % aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations atteignant jusqu'à 200 mcg/mL. L'importance de la fixation protéique du métabolite hydroxybupropion est similaire à celle observée dans le cas du bupropion, alors que la fixation protéique du métabolite thréohydrobupropion est environ deux fois moins importante que celle du bupropion. Le volume de distribution (V_{ss}/F) estimatif après administration d'une dose unique de 150 mg à 17 patients est de 1 950 L (CV de 20 %).

Métabolisme

Le bupropion est fortement métabolisé chez l'humain. On compte trois métabolites actifs du bupropion : l'hydroxybupropion et deux isomères amino-alcools, soit le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ces métabolites sont formés par hydroxylation du groupe tert-butyle et/ou par réduction du groupe carbonyle du bupropion. L'oxydation de la chaîne latérale du bupropion entraîne la formation d'un conjugué glycine de l'acide méta-chlorobenzoïque, qui est alors éliminé comme principal métabolite urinaire. La puissance et la toxicité des métabolites du bupropion n'ont pas encore été complètement caractérisées. Cependant, il a été démontré, chez la souris, que la puissance de l'hydroxybupropion est comparable à celle du bupropion, tandis que les autres métabolites sont de deux à dix fois moins puissants que le bupropion. Ce phénomène peut revêtir une importance clinique, étant donné que les concentrations

plasmatiques des métabolites dépassent celles du bupropion. Les résultats obtenus in vitro indiquent que le cytochrome P450IIB6 (CYP2B6) constitue la principale isoenzyme intervenant dans la formation de l'hydroxybupropion, tandis que les isoenzymes du cytochrome P450 ne participeraient pas à la formation du thréohydrobupropion.

Les concentrations plasmatiques de ces métabolites dépassent celles de la molécule mère et peuvent revêtir une importance clinique. Les facteurs ou les conditions métaboliques altérées ou éliminées peuvent influencer le degré et l'accumulation étendue des métabolites actifs du bupropion.

Étant donné que le bupropion est en grande partie métabolisé, il comporte un risque d'interaction avec d'autres médicaments, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme IIB6 du cytochrome P450 ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par le CYP2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments métabolisés par le cytochrome P450IID6](#)).

Chez l'humain, après administration d'une dose unique, les pics plasmatiques de l'hydroxybupropion sont atteints approximativement dans les 6 heures. À l'état d'équilibre, les pics plasmatiques de l'hydroxybupropion sont environ 10 fois ceux de la molécule mère. L'ASC, à l'état d'équilibre, est environ 17 fois supérieure à celle du bupropion.

Le délai d'atteinte des pics plasmatiques des métabolites érythrohydrobupropion et thréohydrobupropion est similaire à celui observé dans le cas du métabolite hydroxybupropion, et les ASC constatées à l'état d'équilibre sont respectivement de 1,5 et 7 fois supérieures à celle du bupropion.

Les effets de la cigarette sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion ont été étudiés chez 34 volontaires, hommes et femmes en bonne santé. Dix-sept étaient des fumeurs de cigarettes chroniques et 17 étaient des non-fumeurs. Après administration orale d'une dose unique de 150 mg de ZYBAN, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans la C_{max} , la demi-vie, le T_{max} , l'ASC et la clairance du bupropion ou de ses principaux métabolites, entre les fumeurs et les non-fumeurs.

Élimination

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F) moyenne (\pm % du CV) a été estimée à 135 (\pm 20 %) et à 209 L/h (\pm 21 %). Après administration prolongée de 150 mg de ZYBAN toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 34), la Cl/F moyenne à l'état d'équilibre a été de 160 L/h (\pm 23 %). La demi-vie d'élimination moyenne (\pm écart type) du bupropion après une dose chronique est de 21 (\pm 9) heures. Lors d'une étude sur l'administration de doses multiples, les demi-vies des métabolites ont été estimées à 20 (\pm 25 %) heures pour l'hydroxybupropion, à 37 (\pm 35 %) heures pour le thréohydrobupropion et à 33 (\pm 30 %) heures pour l'érythrohydrobupropion. Les concentrations plasmatiques du bupropion et des métabolites à l'état d'équilibre sont atteintes respectivement dans les 5 et 8 jours.

Après administration orale de 200 mg de ¹⁴C bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %.

L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être altérée par une diminution de

la fonction rénale dues aux composés modérément polaires et qui soient davantage métabolisés ou conjugués dans le foie avant l'élimination urinaire.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Il n'y avait pas de sujets de moins de 18 ans dans les essais cliniques de ZYBAN. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les fumeurs de ce groupe d'âge n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées** : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une analyse des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre provenant de plusieurs études d'efficacité sur la dépression effectuées auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises n'a établi aucune relation entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes. Ces données portent à croire que l'âge n'a pas d'effet notable sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Sexe** : Une étude à dose unique, menée auprès de 12 volontaires de sexe masculin et 12 de sexe féminin en bonne santé, n'a révélé aucune différence liée au sexe dans les paramètres pharmacocinétiques du bupropion.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet d'une atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, l'une chez des sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et l'autre, chez des sujets atteints d'une cirrhose légère à grave. La première étude portait sur huit personnes souffrant d'hépatopathie alcoolique et huit témoins appariés bien portants. Bien que les valeurs moyennes d'ASC n'aient pas été significativement différentes, les valeurs d'ASC de la molécule mère, le bupropion, et du principal métabolite, l'hydroxybupropion, ont montré plus de variations chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique et une élévation d'environ 50 % par rapport à celles des volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne du principal métabolite, l'hydroxybupropion, était significativement plus longue, de 40 % environ, chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique que chez les volontaires bien portants (32 ± 14 heures et 21 ± 5 heures respectivement). Pour tous les autres paramètres pharmacocinétiques, tant de la molécule mère que des métabolites, les différences entre les deux groupes étaient minimales.

La deuxième étude a été menée auprès de 17 sujets présentant une atteinte hépatique (n = 9, atteinte légère ou de stade A selon la classification de Child-Pugh; n = 8, atteinte grave ou de stade C selon la classification de Child-Pugh) ainsi que huit témoins appariés bien portants. **Dans le groupe présentant une atteinte grave**, la valeur d'ASC moyenne du bupropion était trois fois plus élevée que les valeurs témoins, la clairance moyenne étant réduite en proportion. La demi-vie plasmatique et la C_{max} moyennes étaient plus élevées, de 40 % et de 70 % respectivement. Quant aux

principaux métabolites, leur ASC moyenne montrait une hausse d'environ 30 à 50 %, la clairance moyenne étant réduite proportionnellement. La C_{max} moyenne était réduite de 30 à 70 %, tandis que la demi-vie plasmatique moyenne était trois fois plus élevée.

Dans le groupe présentant une atteinte légère, bien qu'il n'y ait pas eu de hausse statistiquement significative des valeurs moyennes par rapport aux témoins, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques était plus marquée chez les sujets atteints; chez un sous-groupe d'un à trois sujets (selon le paramètre pharmacocinétique examiné), les valeurs individuelles se situaient dans l'intervalle observé chez les sujets gravement atteints. En ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques des principaux métabolites, les différences entre les groupes étaient minimales. Les concentrations de médicament libre n'ont été évaluées dans aucun des groupes.

Le traitement des patients souffrant d'une atteinte hépatique devrait être institué selon une posologie réduite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

- **Insuffisance rénale** : Les effets de la néphropathie sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion n'ont pas été étudiés. L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être altérée par une diminution de la fonction rénale.
- **Dysfonction ventriculaire gauche** : Durant une étude de l'administration à long terme du bupropion chez 14 patients déprimés souffrant de dysfonction ventriculaire gauche (antécédents d'insuffisance cardiaque ou hypertrophie cardiaque à la radiographie), aucun effet apparent sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion ou de ses métabolites, comparativement aux volontaires sains normaux, ne s'est manifesté.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 25 °C, dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.

Garder à l'abri de toute humidité excessive.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

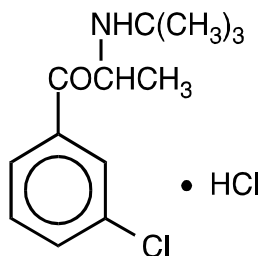
Nom propre: Chlorhydrate de bupropion

Nom chimique: (±)-1-(3-chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-chlorhydrate de propanone

Formule moléculaire: $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$

Masse moléculaire: 276,2 daltons

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques

Description: Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche avec une légère odeur caractéristique.

Solubilité: Il a une solubilité maximale dans l'eau de 312 mg/mL à 25 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité de ZYBAN (Chlorhydrate de bupropion) comme aide anti-tabagique a été démontrée dans deux essais à double insu contrôlés par placebo chez des fumeurs chroniques non déprimés (n = 1 508, ≥ 15 cigarettes par jour). L'efficacité de l'administration prolongée (jusqu'à un an) de ZYBAN pour prévenir les rechutes de tabagisme a été évaluée au cours d'une troisième étude à double insu contrôlée par placebo chez des fumeurs chroniques non déprimés (n = 432, ≥ 15 cigarettes par jour). Dans toutes ces études, ZYBAN a été utilisé conjointement avec un programme de soutien individuel de désaccoutumance au tabac.

14.2 Résultats de l'étude

La première étude était un essai dose/effet mené dans trois centres cliniques. Dans cet essai, les patients ont été traités pendant 7 semaines avec l'une des trois doses de ZYBAN (100, 150 ou 300 mg/jour) ou un placebo. La cessation du tabagisme était définie comme l'abstinence totale pendant les 4 dernières semaines de traitement (de la 4^e à la 7^e semaine). L'abstinence était déterminée par le journal quotidien du patient et vérifiée par les taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré.

Le tableau 3 révèle une augmentation liée à la dose dans le pourcentage des patients pouvant atteindre 4 semaines d'abstinence (de la 4^e à la 7^e semaine). Dans cet essai, le traitement par ZYBAN aux doses de 150 et de 300 mg/jour a été significativement plus efficace que le placebo. Le traitement par ZYBAN (7 semaines à raison de 300 mg/jour) a été plus efficace que le placebo pour aider les patients à demeurer abstinents pendant les 26 semaines (6 mois) de l'essai.

Tableau 3 : Essai dose/effet : taux de cessation du tabagisme par groupe de traitement (Analyse de tous les sujets qu'on avait l'intention de traiter)

	Groupes de traitement			
	Placebo (n = 151) % (IC à 95 %)	ZYBAN 100 mg/jour (n = 153) % (IC à 95 %)	ZYBAN 150 mg/jour (n = 153) % (IC à 95 %)	ZYBAN 300 mg/jour (n = 156) % (IC à 95%)
7 ^e semaine (4 semaines de cessation)	17 % (11-23)	22 % (15-28)	27 %* (20-35)	36 %* (28-43)
12 ^e semaine	14 % (8-19)	20 % (13-26)	20 % (14-27)	25 %* (18-32)
26 ^e semaine	11 %	16 %	18 %	19 %*

	(6-16)	(11-22)	(12-24)	(13-25)
--	--------	---------	---------	---------

Les taux de cessation du tabagisme représentent les proportions de tous les sujets initialement inclus dans l'étude et qui se sont abstenus de la 4^e semaine à la semaine indiquée.

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p \leq 0,05$)

La seconde étude était un essai comparatif mené dans quatre centres cliniques. Quatre traitements ont été évalués : ZYBAN à raison de 300 mg/jour, HABITROL^{MD} [nicotine par voie transdermique (NVT)] à raison de 21 mg/jour, une association de ZYBAN à 300 mg/jour et de NVT à 21 mg/jour et un placebo. Les patients ont été traités par ZYBAN pendant 9 semaines. Le traitement par ZYBAN a été institué à raison de 150 mg/jour alors que le patient était encore fumeur et a été porté, après 3 jours, à 300 mg/jour selon une posologie de 150 mg deux fois par jour. La NVT, à raison de 21 mg/jour, a été ajoutée au traitement par ZYBAN après environ 1 semaine, lorsque le patient atteignait la date cible pour cesser de fumer. Au cours des 8^e et 9^e semaines de l'essai, la NVT a été ramenée à 14 et à 7 mg/jour respectivement. La cessation du tabagisme, définie comme l'abstinence totale de la 4^e à la 7^e semaine, a été déterminée par le journal quotidien du patient et vérifiée par les taux de monoxyde de carbone expirés.

Dans cette étude (tableau 4), les patients traités par ZYBAN ou par la NVT ont atteint des taux d'abstinence de 4 semaines supérieurs à ceux des patients ayant reçu le placebo. En outre, les patients traités avec l'association ZYBAN/NVT ont atteint des taux d'abstinence de 4 semaines supérieurs à ceux des patients traités à l'aide de l'un ou l'autre des traitements actifs individuels, bien que seule la comparaison avec la NVT ait obtenu une signification statistique. ZYBAN et l'association ZYBAN/NVT ont été plus efficaces que le placebo et la NVT pour aider les patients à demeurer abstinents jusqu'à la 52^e semaine de l'étude. Bien que l'association ZYBAN/NVT ait produit les taux les plus élevés d'abstinence continue pendant tout l'essai, les taux de cessation pour l'association n'étaient pas significativement supérieurs ($p > 0,05$) à ceux obtenus avec ZYBAN seul. Les taux de cessation étaient similaires chez les patients qui avaient fait ou non une tentative antérieure d'abandon du tabac à l'aide d'un traitement à la nicotine.

Tableau 4 : Essai comparatif : taux de cessation du tabagisme par groupe de traitement

	Groupes de traitement			
	Placebo (n = 160) % (IC à 95 %)	Nicotine par voie transdermique (NVT) 21 mg/jour (n = 244) % (IC à 95 %)	ZYBAN 300 mg/jour (n = 244) % (IC à 95 %)	ZYBAN 300 mg/jour et NVT 21 mg/jour (n = 245) % (IC à 95 %)
7 ^e semaine (4 semaines de	23 % (17-30)	36 %* (30-42)	49 %*† (43-56)	58 %*† (51-64)

cessation)				
12 ^e semaine	20 % (14-26)	29 % [†] (23-34)	41 % ^{**‡} (34-47)	48 % ^{**‡} (42-54)
26 ^e semaine	13 % (7-18)	18 % (14-23)	30 % ^{**‡} (24-35)	33 % ^{**‡} (27-39)
52 ^e semaine	8 % (3-12)	12 % (8-16)	23 % ^{**‡} (18-28)	28 % ^{**‡} (23-34)

* p < 0,01 vs placebo

† p < 0,05 vs placebo

‡ p < 0,01 vs NVT

La troisième étude, visant à évaluer la prévention des rechutes à long terme, a été menée dans cinq cliniques. Selon la méthode de l'essai ouvert, les participants à cette étude ont reçu ZYBAN à raison de 300 mg par jour pendant 7 semaines. Ceux d'entre eux qui ont cessé de fumer pendant cette période ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir ZYBAN à 300 mg/jour ou le placebo. La durée totale de cette étude a été d'un an. L'abstinence était déterminée par le journal quotidien du patient et vérifiée par les taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré. La rechute a été définie comme la première cigarette fumée.

Au terme de cet essai d'un an, il a été démontré que le taux de rechute était significativement moins élevé chez les patients traités par ZYBAN que chez les patients ayant reçu un placebo. Le temps écoulé avant que 50 % des patients aient une rechute était significativement plus long pour ZYBAN par rapport au placebo (32 semaines vs 20 semaines). Pendant une période de 6 mois après la répartition aléatoire des sujets, les taux d'abstinence continue ont été plus élevés chez les patients du groupe ZYBAN que chez ceux sous placebo (p < 0,05; 55 % vs 44 %). Après un an, seulement les taux d'abstinence ponctuelle (abstinence pendant les 7 jours précédant la visite à la clinique) ont été significativement plus élevés chez les patients du groupe ZYBAN que chez ceux sous placebo (p < 0,01; 55 % vs 42 %).

Le traitement par ZYBAN a réduit certains des symptômes de sevrage comparativement au placebo : irritabilité, frustration ou colère, anxiété, difficultés de concentration, agitation, humeur dépressive ou affect négatif. Selon l'étude et la mesure utilisée, le traitement par ZYBAN a révélé une diminution manifeste du désir de fumer ou de l'envie de fumer comparativement au placebo.

15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Lors d'une étude de 14 jours sur la toxicité orale chez le rat, une augmentation réversible, associée à la dose, dans le poids absolu et relatif du foie (environ 5 à 30 %) a été notée à la fin de l'administration chez les mâles et les femelles dans tous les groupes traités. Les doses

utilisées dans cette étude étaient de 0, 100, 200 et 300 mg/kg/jour. Cette augmentation du poids du foie était liée à la production d'enzymes microsomiales. Aucune autre modification liée au traitement n'a été observée.

Lors d'une étude de 90 jours chez le rat, on a constaté une irritabilité et une incontinence urinaire liées à la dose. Une augmentation du poids du foie liée à la dose a été notée. La posologie utilisée allait jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Dans une étude de 55 semaines chez le rat, une augmentation, liée à la dose, de la fréquence de la coloration jaune du poil autour de la région anogénitale a été observée. D'autres observations ont été une substance brune sèche autour du museau et de la bouche et de l'humidité autour de la bouche, surtout peu après l'administration du médicament. Aucun effet lié au médicament n'a été constaté sur le poids corporel, l'apport alimentaire, l'hématologie, la biochimie ou l'analyse d'urine. Aucun signe pathologique macroscopique lié au médicament n'a été noté. On a constaté des augmentations statistiquement significatives du poids moyen du foie et du rein dans tous les groupes traités, ainsi qu'une légère augmentation du pigment ferreux positif dans la rate des mâles à la posologie de 100 mg/kg/jour.

Lors d'études à l'aide de doses répétées chez le chien, administrées pendant une période allant jusqu'à 50 semaines, on a constaté à l'occasion une augmentation de la salivation, des vomissements et une sécheresse du museau ou de la bouche. Des tremblements et une faiblesse ont généralement été observés avec 150 mg/kg/jour. Une diminution faible ou modérée de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes totaux, à une fréquence liée à la dose, a été notée dans la plupart des intervalles d'analyse. Une augmentation légère à modérée de l'ALT et de l'AST, de la phosphatase alcaline et de la rétention de la bromosulfone-phtaléine (BSP) a été observée chez certains chiens.

Carcinogénicité

Des études à vie sur la cancérogénicité ont été effectuées chez le rat et la souris, à des doses de bupropion atteignant 300 et 150 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement environ dix et deux fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain (DMRH), selon un rapport mg/m². Lors de l'étude chez le rat, on a constaté une augmentation des lésions nodulaires prolifératives du foie aux doses de 100 à 300 mg/kg/jour (environ trois à dix fois la DMRH, selon un rapport mg/m²); de plus faibles doses n'ont pas été testées. La question de savoir si ces lésions peuvent être ou non des précurseurs de néoplasme du foie n'a pas encore été élucidée. Des lésions hépatiques similaires n'ont pas été observées lors de l'étude chez la souris, et aucune augmentation des tumeurs malignes du foie ou d'autres organes n'a été constatée lors des deux études.

Le bupropion a entraîné une réaction positive au test d'Ames pour l'effet mutagène sur les bactéries (2 à 3 fois le taux de mutation témoin) dans deux souches sur cinq, ainsi qu'une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une des trois études cytogénétiques in vivo sur la moelle osseuse du rat.

Une étude sur la fécondité chez le rat à des doses atteignant 300 mg/kg n'a révélé aucune altération de la fécondité.

Risque d'hépatotoxicité

Chez le rat recevant de fortes doses de bupropion à long terme, on a constaté une augmentation de la fréquence de nodules hyperplasiques dans le foie et une hypertrophie

hépatocellulaire. Chez le chien recevant de fortes doses de bupropion à long terme, diverses modifications histologiques ont été observées dans le foie, et les résultats des épreuves de laboratoire ont fait état de lésions hépatocellulaires bénignes. Les données émanant des essais cliniques menés à ce jour n'indiquent pas que le bupropion puisse entraîner une hépatotoxicité chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrZYBAN^{MD}

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ZYBAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZYBAN**.

Pourquoi ZYBAN est-il utilisé?

- ZYBAN qui s'utilise dans le cadre d'un programme de soutien, comme les programmes d'aide aux adultes pour cesser de fumer.
- ZYBAN peut être utilisé en association avec un traitement de remplacement de la nicotine (timbres cutanés, gommes à mâcher, pastilles, etc.).
- Dans de nombreux cas, il est préférable d'essayer d'abord un traitement de remplacement de la nicotine avant de commencer à prendre ZYBAN.

Comment ZYBAN agit-il?

On ne sait pas exactement comment ZYBAN agit. On croit qu'il augmente les taux de noradrénaline et de dopamine, deux substances chimiques du cerveau. L'ingrédient médicamenteux du ZYBAN, appelé bupropion, est le même que celui du WELLBUTRIN^{MD}, un médicament utilisé pour traiter la dépression. ZYBAN aide à atténuer les symptômes de sevrage et le besoin impérieux de fumer.

ZYBAN ne contient pas de nicotine, contrairement aux timbres cutanés ou à la gomme à la nicotine.

Quels sont les ingrédients dans ZYBAN?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de bupropion

Ingrédients non médicinaux : Cire de carnauba, chlorhydrate de cystéine, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, laque bleue AD&C numéro 2, laque rouge AD&C numéro 40, polysorbate 80. Les comprimés portent une inscription imprimée à l'encre noire comestible.

ZYBAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés; 150 mg

Ne prenez pas ZYBAN si vous :

- êtes allergique au bupropion ou à un autre ingrédient de ZYBAN (voir Quels sont les ingrédients dans ZYBAN);

- avec des troubles convulsifs (p. ex. épilepsie) ou avez déjà fait des convulsions ou des crises;
- avez eu des troubles convulsifs pendant un traitement par ZYBAN ou par les antidépresseurs WELLBUTRIN^{MD} SR ou WELLBUTRIN^{MD} XL;
- prenez du WELLBUTRIN^{MD} SR ou WELLBUTRIN^{MD} XL ou tout autre médicament qui contient du bupropion;
- souffrez ou avez déjà souffert d'un trouble de l'alimentation, par exemple de boulimie (besoin incontrôlable de manger) ou d'anorexie mentale;
- prenez de la thioridazine, un antipsychotique utilisé pour traiter des problèmes de santé mental comme la schizophrénie;
- avez subitement cessé de consommer de l'alcool alors que vous en buviez beaucoup ou vous avez subitement cessé de prendre un sédatif ou un tranquillisant (p. ex. lorazépam, alprazolam) alors que vous en preniez régulièrement;
- prenez des médicaments appelés IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) pour la maladie de Parkinson ou la dépression, ou vous en avez pris dans les 14 derniers jours.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZYBAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez déjà fait des convulsions ou des crises dans le passé;
- vous prenez des médicaments qui augmentent le risque d'avoir des convulsions, y compris des médicaments qui traitent la dépression et certains antibiotiques;
- vous prenez des médicaments anti-amaigrissants pour la perte de poids;
- vous avez subi un grave traumatisme crânien;
- vous avez une tumeur au cerveau ou dans votre moelle épinière;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez fait une crise cardiaque, vous souffrez de problèmes cardiaques ou faites de l'hypertension;
- vous êtes diabétique et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour le diabète;
- vous consommez régulièrement beaucoup d'alcool. Si vous buvez beaucoup d'alcool et que vous cessez soudainement d'en consommer pendant le traitement par ZYBAN, le risque de convulsions est plus élevé;
- vous avez un historique d'abus de drogues.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes émotifs et comportementaux nouveaux ou plus graves

Un petit nombre de patients qui prennent ce genre de médicament ont ressenti, surtout dans les premières semaines ou au moment de l'ajustement de la dose, une agitation inhabituelle, de l'hostilité ou de l'anxiété, ou ont eu des pensées impulsives et troublantes, comme des idées d'automutilation ou d'agression envers les autres. Si vous remarquez de tels changements, vous devez en informer votre médecin sans attendre. Une surveillance étroite par votre médecin est alors indispensable.

Ces symptômes peuvent apparaître pendant le traitement par ZYBAN ou après l'arrêt du traitement. Ils peuvent également être associés au fait d'essayer de cesser de fumer, avec ou sans médicament anti tabagique.

Si vous, votre famille ou vos amis remarquez des changements inhabituels dans votre santé

mentale pendant votre traitement par ZYBAN, cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin. Si vos symptômes sont graves, obtenez immédiatement des soins d'urgence.

Convulsions

Prendre ZYBAN peut augmenter vos risques d'avoir une convulsion, même si vous n'en avez jamais faite auparavant. Si vous faites une convulsion pendant le traitement par ZYBAN, communiquez immédiatement avec votre médecin ou présentez-vous à l'urgence d'un hôpital sans tarder. Cessez de prendre ZYBAN et ne recommencez pas à le prendre par la suite, car vous pourriez faire d'autres convulsions. De plus, vous ne devriez pas prendre d'autres médicaments qui contiennent du bupropion, comme les antidépresseurs WELLBUTRIN^{MD} XL et WELLBUTRIN^{MD} SR, en raison du risque élevé de convulsions.

Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique

Trop de comprimés de ZYBAN seul ou en association avec des médicaments qui augmentent la sérotonine dans le cerveau, tels que les antidépresseurs, peut provoquer une condition rare et potentiellement mortelle appelée toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique. Les symptômes comprennent:

température corporelle élevée (supérieure à 38 °C), transpiration abondante; secousses musculaires, secousses, contractions ou raideur, réflexes hyperactifs, perte de coordination; rythme cardiaque rapide, bouffées de chaleur; mouvements oculaires involontaires; agitation, se sentir agité.

Réactions sévères de la peau

Prendre ZYBAN peut causer des réactions sévères de la peau. Ceci peut inclure le syndrome de Stevens-Johnson et les érythèmes multiformes. Cessez de prendre ZYBAN et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous ressentez les symptômes suivants :

- réactions sévères de la peau
- desquamation de la peau
- ampoules autour de la bouche, des yeux ou des parties génitales
- démangeaisons
- douleurs à la poitrine
- gonflements
- essoufflements
- douleurs musculaires
- fièvre

Glaucome à angle fermé

ZYPAN pourrait déclencher une crise de glaucome. Faire examiner ses yeux avant de commencer à prendre ZYBAN pourrait aider à identifier si vous êtes à risque de glaucome à angle fermé. Consulter votre professionnel de la santé immédiatement si vous ressentez:

- de la douleur aux yeux;
- un changement de la vision, où;

- une enflure ou des rougeurs dans ou autour de l'œil.

Grossesse et allaitement

Comme ZYBAN comporte des risques pour votre nourrisson, ZYBAN peut être utilisé seulement pendant la grossesse si vous et votre professionnel de la santé avez décidé que les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels.

L'emploi de ZYBAN pendant le premier trimestre de la grossesse est associé à un risque de malformation cardiaque chez le fœtus ou le nourrisson. De même, chez certains nouveau-nés ayant été exposés aux médicaments similaires à ZYBAN pendant le troisième trimestre de la grossesse, des complications sont survenues à la naissance, dont les suivantes : difficulté à s'alimenter et (ou) à respirer, convulsions, raideur ou flaccidité musculaire, agitation, pleurs constants.

ZYBAN passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter si vous prenez ZYBAN.

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, parlez avec votre professionnel de la santé des risques et des bienfaits des différents traitements pour vous aider à arrêter de fumer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines lourdes

Vous ne devez pas conduire de véhicule ni utiliser de machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à ZYBAN. ZYBAN peut altérer votre capacité à faire ces activités.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ZYBAN :

- des médicaments pour traiter la maladie de Parkinson comme le lévodopa, l'amantadine ou l'orphanadrine;
- des médicaments pour traiter l'épilepsie comme la carbamazépine, le phénytoïne ou le phénobarbitone);
- de la thioridazine, un antipsychotique utilisé pour traiter les problèmes de maladie mentale comme la schizophrénie;
- d'autres médicaments pour des problèmes de maladie mentale comme l'halopéridol et le rispéridone;
- des antidépresseurs comme le citalopram, la paroxétine et la venlafaxine;
- de la cyclophosphamide ou de l'ifosfamide, des médicaments utilisés pour traiter le cancer;
- des médicaments appelés bêtabloquants utilisés pour traiter les problèmes cardiaques;
- des médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque;
- du clopidogrel et de la ticlopidine utilisés pour prévenir les caillots de sang;
- du tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein;
- du ritonavir et de l'éfavirenz, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- des sédatifs ou des tranquillisants comme le lorazépam et l'alprazolam;

- la digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et une fréquence cardiaque rapide ou un rythme irrégulier tel que la fibrillation auriculaire (parfois appelée « FA »);
- l'alcool. Consommer de l'alcool pendant le traitement par ZYBAN peut augmenter les chances d'une réactions allergiques. Assurez-vous de parler de votre consommation d'alcool avec votre médecin avant de commencer à prendre ZYBAN.

Comment prendre ZYBAN :

- **Ne prenez jamais une dose supplémentaire » de ZYBAN.**
- **Ne prenez jamais plus d'un comprimé à la fois ou plus de deux comprimés dans la même journée.**
- Vous pouvez prendre ZYBAN avec ou sans nourriture.
- Avalez toujours les comprimés ZYBAN en entier. Il **ne faut pas** les écraser, ni les couper ou les mâcher, car cela peut augmenter le risque d'effets secondaires.
- Si vous avez du mal à dormir, prenez le deuxième comprimé plus tôt dans la soirée, mais au moins 8 heures après votre premier comprimé.
- Les comprimés de ZYBAN peuvent avoir une odeur caractéristique; c'est normal.
- ZYBAN est généralement prescrit pour une période de 7 à 12 semaines. Vous aurez peut-être besoin de prendre ZYBAN pendant plus longtemps pour vous empêcher de recommencer à fumer. Votre médecin déterminera avec vous la durée de traitement qui répond le mieux à vos besoins.
- Il faut environ une semaine avant que le ZYBAN atteigne les bonnes concentrations dans votre corps et devienne efficace. Donc, pour maximiser vos chances de succès, vous ne devriez pas cesser de fumer avant d'avoir pris ZYBAN pendant 1 semaine. Autrement dit, la date où vous cessez de fumer devrait coïncider avec la deuxième semaine du traitement par ZYBAN.

ZYBAN peut-il être utilisé en même temps que des timbres à la nicotine?

- ZYBAN peut être utilisé en même temps que des timbres à la nicotine, mais uniquement sous la surveillance de votre médecin. L'utilisation de ZYBAN en même temps que des timbres à la nicotine peut augmenter votre tension artérielle, parfois de beaucoup. Informez-en votre médecin si vous pensez utiliser un traitement de remplacement de la nicotine, car il faudra vérifier régulièrement votre tension artérielle.

Puis-je fumer pendant le traitement par ZYBAN?

- Il n'est pas dangereux de fumer pendant le traitement par ZYBAN. Toutefois, ce faisant, vous diminuez vos chances de réussir à vous défaire du tabac si vous fumez après la date fixée pour arrêter.

Dose habituelle pour adulte :

Jour	Dose
Jours 1 à 3	Un comprimé de 150 mg de ZYBAN, le matin
Jour 4 à la fin du traitement (généralement de 7 à 12 semaines)	Un comprimé de 150 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un comprimé le matin et un comprimé le soir. Vous devez laisser un intervalle d'au moins 8 heures entre les deux doses.

Surdosage :

Si vous prenez trop de comprimés de ZYBAN, vous pourriez augmenter votre risque d'avoir des convulsions ou avoir d'autres effets secondaires, incluant la syndrome sérotonnergique (voir Autres mises en garde à connaître).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZYBAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de ZYBAN, NE doublez PAS la prochaine dose. Ne prenez pas la dose oubliée et attendez simplement l'heure de la prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZYBAN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZYBAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires incluent les suivants :

- insomnie
- bouche sèche
- congestion nasale ou écoulement nasal
- étourdissements
- nausées
- constipation
- difficulté à se concentrer
- anxiété
- douleurs articulaires

Que vous preniez un médicament pour cesser de fumer ou non, vous pourriez ressentir les effets secondaires suivants : dépression, irascibilité, frustration ou colère, nervosité, impatience, difficulté à vous concentrer. Il est possible également que votre appétit augmente et que vous preniez un peu de poids.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Convulsions ou crises: perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables.			X
Changements de sentiments ou de comportement : problèmes comportementaux ou émotifs nouveaux ou aggravés, comme une hostilité, de l'agitation, des idées suicidaires, penser à blesser quelqu'un.			X
Réaction allergique : rougeur, démangeaisons ou enflure de la peau, urticaire, sensation de brûlure ou de picotement, enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à respirer ou à avaler.			X
Réactions cutanées graves : desquamation ou éruption s'accompagnant d'ampoules autour de la bouche, des yeux ou des parties génitales, douleurs à la poitrine, enflure, essoufflements, douleurs musculaires, fièvres.			X
Glaucome : douleur aux yeux, changement de la vision, une enflure ou des rougeurs dans ou autour de l'œil ou une vision embrouillée.			X
TRÈS RARE			
Hallucinations (vision de choses qui ne sont pas réelles), paranoïa (méfiance exagérée envers les autres), délire (conviction d'être quelqu'un d'autre).		X	
Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse, confusion combiné avec des		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
muscles douloureux, raides ou manquant de coordination			
Syndrome sérotoninergique / toxicité sérotoninergique: sensation d'agitation ou d'agitation, des bouffées de chaleur, des contractions tonus musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (supérieure à 38 °C), des muscles rigides			X

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez ZYBAN à une température située entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Gardez ZYBAN hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ZYBAN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 1 juin 2021