

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

PrZYBAN^{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 d'approbation
initiale : 30 juillet 1998

Date de révision :
5 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276730

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2021/12
4.1 Considérations posologiques	2023/11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2023/11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, immune	2021/12

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
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
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
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	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	20
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.1 Interactions médicamenteuses graves	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	27
9.3 Interactions médicament-comportement.....	27
9.4 Interactions médicament-médicament.....	26
9.5 Interactions médicament-aliment.....	34
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35

10.1	Mode d'action	35
10.2	Pharmacodynamique.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	35
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	39
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		40
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	41
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	41
	Aide à la cessation du tabac.....	41
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		49

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.

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](#)).

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 est contre-indiqué chez les patients :

- traités à l'aide de WELLBUTRIN^{MD} XL, WELLBUTRIN^{MD} SR et CONTRAVE 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.
- la prise concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).. Laissez 14 jours entre l'arrêt d'un médicament et le début de l'autre
- la prise concomitante de thioridazine, car le bupropion peut inhiber le métabolisme de la thioridazine, provoquant ainsi une augmentation des niveaux de thioridazine et un risque potentiel accru d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite liées à la thioridazine

(voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Laissez 14 jours entre l'arrêt d'un médicament et le début de l'autre.

- en cas d'hypersensibilité connue au bupropion ou à l'un des composants non médicinaux de la formulation. Pour une liste complète des excipients (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Si avez des idées d'automutilation ou de suicide ou que vous songez à faire du tort à autrui à tout moment avec bupropion. La surveillance étroite d'un professionnel de la santé est nécessaire dans une telle situation (voir [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#)). 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.

La démasquation du syndrome de Brugada a été rapportée avec le bupropion. Il est conseillé d'éviter l'utilisation de ZYBAN chez les patients atteints du syndrome de Brugada. Si un traitement par ZYBAN est envisagé chez les patients atteints du syndrome de Brugada ou chez les patients à risque de développer le syndrome de Brugada (par exemple, les patients présentant une syncope inexplicée, les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite), une évaluation par un cardiologue devrait être demandée avant de commencer le traitement, afin d'évaluer la pertinence du traitement et de déterminer la stratégie la plus appropriée pour surveiller les effets cardiaques (voir [Démasquation du syndrome de Brugada](#)).

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.

Ajustement de la posologie

• Traitement des femmes enceintes pendant le troisième trimestre

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés au ZYBAN, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération tard dans le troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lors du traitement des femmes enceintes avec ZYBAN pendant le troisième trimestre, le médecin doit soigneusement évaluer les risques et les bénéfices potentiels du traitement. Le médecin peut envisager de réduire progressivement le ZYBAN au troisième trimestre.

• Utilisation chez les personnes âgées

Les personnes âgées sont plus à risque d'accumuler du bupropion et ses métabolites, notamment en raison de la probabilité d'une diminution de la fonction rénale. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose, et il peut être utile de surveiller la fonction rénale (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

• Utilisation chez les enfants

Aucune donnée n'est disponible auprès de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation pédiatrique (voir [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#)).

- **Ajustement de la posologie pour les patients ayant une fonction hépatique et rénale altérée**

Tous les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale doivent être étroitement surveillés pour d'éventuels effets indésirables (par exemple, insomnie, bouche sèche, convulsions) pouvant indiquer des niveaux élevés de médicament ou de 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 hépatique 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

Mauvais usage de ZYBAN par injection ou inhalation

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler les comprimés de ZYBAN entiers avec des liquides, et NE PAS les mâcher, les diviser, les écraser ou les altérer de quelque manière que ce soit pouvant affecter le taux de libération du bupropion (voir Utilisation de ZYBAN par injection ou inhalation). L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissous peut entraîner une libération rapide, une absorption plus rapide et un risque potentiel de surdosage. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été signalés lorsque le bupropion a été administré par voie intra-nasale ou par injection parentérale (voir [Convulsions](#)).

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'énerverment 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 tranylcypromine 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'hémo perfusion 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

Bien que ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) ne soit pas indiqué pour le traitement de la dépression, il contient le même ingrédient actif - le bupropion - que les médicaments antidépresseurs WELLBUTRIN SR et WELLBUTRIN XL. Par conséquent, certaines mises en garde peuvent s'appliquer, y compris l'association potentielle avec la survenue de changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation (voir [Psychiatrique](#)).

- **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 (voir [4.4 Administration](#)).

Cardiovasculaire

- Démasquage du syndrome de Brugada

Il y a eu des rapports isolés après la commercialisation concernant le démasquage du syndrome de Brugada avec la bupropion. Le syndrome de Brugada est un trouble caractérisé par des syncopes, des changements ECG caractéristiques, tels qu'un bloc de branche droit et une élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites, ainsi qu'un risque d'arrêt cardiaque et de mort subite. Il est conseillé d'éviter l'utilisation de ZYBAN chez les patients atteints du syndrome de Brugada. Si l'utilisation de ZYBAN est envisagée chez des patients atteints du syndrome de Brugada ou chez des patients à risque de syndrome de Brugada (par exemple, les patients avec des syncopes inexplicables, les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite), une évaluation par un cardiologue devrait être demandée avant de commencer le traitement, afin d'évaluer l'adéquation du traitement et de déterminer la stratégie la plus appropriée pour surveiller les effets cardiaques. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome de Brugada. Si un démasquage du syndrome de Brugada se produit, le traitement avec ZYBAN doit être arrêté.

- **Hypertension**

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.

Conduite et utilisation de machines

Tout médicament psychoactif peut altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Par conséquent, il est recommandé de mettre en garde les patients contre l'utilisation de machines dangereuses, y compris les automobiles, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement médicamenteux n'affecte pas leur performance de manière défavorable.

Endocrinien et 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).

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.

Systeme immunitaire

- **Réaction anaphylactique**

Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, angioœdème et dyspnée ont été rapportées à un taux de un à trois pour mille dans les essais cliniques. De plus, il y a eu de rares rapports spontanés post-commercialisation d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique associés à la bupropion. Un patient doit arrêter de prendre ZYBAN et consulter un médecin en cas de réactions allergiques ou anaphylactoïdes/anaphylactiques (par exemple, éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) pendant le traitement.

- **Lupus érythémateux cutané (LEC)/Lupus érythémateux systémique (LES)**

Le traitement par ZYBAN a été associé au développement de lupus érythémateux cutané qui a disparu après l'arrêt du médicament. Une exacerbation du lupus érythémateux systémique a également été observée. Des symptômes tels que arthralgie, myalgie, éruption cutanée, gonflement et autoanticorps positifs ont été observés. Si l'un des effets mentionnés ci-dessus survient après un traitement par ZYBAN, le traitement doit être interrompu et le patient doit être soigneusement évalué pour une prise en charge clinique appropriée.

- **Hypersensibilité**

Des arthralgies, myalgies et fièvre ont également été rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évoquant une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à une maladie sérique. La bupropion doit être arrêtée immédiatement si des réactions d'hypersensibilité sont ressenties. Les symptômes d'hypersensibilité doivent être traités conformément aux pratiques médicales établies. Les cliniciens doivent être conscients que les symptômes peuvent persister au-delà de l'arrêt de la bupropion, et une prise en charge clinique doit être assurée en conséquence. Dans l'expérience post-commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant qu'ils prenaient de la bupropion. Comme la contribution de l'alcool à ces réactions a été établie, les patients doivent éviter l'alcool lorsqu'ils prennent de la bupropion (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

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

- **ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION**

Enfants : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo :

- Des analyses récentes des bases de données de sécurité des essais cliniques contrôlés par placebo des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez les patients de moins de 18 ans peut être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idéation suicidaire et de comportement suicidaire par rapport au placebo.
- Les petits effectifs dans la base de données des essais cliniques, ainsi que la variabilité des taux de placebo, empêchent de tirer des conclusions fiables sur les profils de sécurité relatifs entre ces médicaments.

Adultes et enfants - Données supplémentaires :

Il existe des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation avec les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, y compris la bupropion, chez les enfants et les adultes, faisant état d'événements indésirables graves de type agitation accompagnés d'automutilation ou de préjudice envers autrui. Les événements de type agitation comprennent l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agression, la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits dans les premières semaines suivant le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse pour détecter les idéations suicidaires ou d'autres indicateurs de comportement suicidaire potentiel est conseillée chez les patients de tous âges. Cela inclut la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation.

Ces symptômes neuropsychiatriques ont été signalés chez des patients tentant d'arrêter de fumer avec ZYBAN, avec ou sans trouble psychiatrique préexistant. Certains cas rapportés pourraient avoir été compliqués par les symptômes de sevrage nicotinique chez les patients ayant cessé de fumer. Une humeur dépressive peut être un symptôme de sevrage nicotinique. La dépression, incluant rarement des idées suicidaires, a été rapportée chez des fumeurs tentant d'arrêter de fumer sans médication. Cependant, certains de ces symptômes ont été observés chez des patients prenant ZYBAN qui continuaient de fumer.

Tous les patients traités avec ZYBAN doivent être surveillés pour les symptômes neuropsychiatriques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **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.

- **Psychose, confusion et autres phénomènes neuropsychiatriques**

Dans les essais cliniques avec ZYBAN menés chez des fumeurs non déprimés, l'incidence des effets secondaires neuropsychiatriques était généralement comparable à celle du placebo. Des patients déprimés traités par bupropion dans des essais sur la dépression ont montré divers signes et symptômes neuropsychiatriques, y compris des délires, des hallucinations, des psychoses, des troubles de la concentration, de la paranoïa et de la confusion. Dans certains cas, ces symptômes se sont atténués après une réduction de la dose et/ou l'arrêt du traitement.

- **Activation de la psychose et/ou de la manie**

Les antidépresseurs peuvent déclencher des épisodes maniaques chez les patients atteints de trouble bipolaire pendant la phase dépressive de leur maladie et peuvent activer une psychose latente chez d'autres individus susceptibles. Il est prévu que la formulation à libération prolongée de la bupropion présente des risques similaires. Aucun cas d'activation de la psychose ou de la manie n'a été rapporté dans les essais cliniques avec ZYBAN menés chez des fumeurs non déprimés.

Rénal

- **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.

- **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](#)).

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.

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 3 : 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
Systeme 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 4 : 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
Systeme 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
	4	3	3	2

Éruption cutanée	3	1	5	1
Prurit	2	0	2	0
Urticaire				
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.

Lupus érythémateux cutané (LEC) et aggravation du lupus érythémateux systémique (LES)

Des preuves d'une relation causale entre le bupropion et le LEC ou l'aggravation du LES ont été trouvées dans des rapports d'événements indésirables après la commercialisation.

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, pancytopenie et thrombocytopenie.

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.

Systeme 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, sentiment de panique (attaque de panique) 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.

Dysphémie : Des rapports après la commercialisation suggèrent un lien entre la dysphémie et le ZYBAN. Les symptômes se résolvent généralement à l'arrêt du traitement et peuvent réapparaître en cas de reprise du médicament. Les patients ayant des antécédents de dysphémie peuvent éprouver une exacerbation des symptômes.

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

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves avec ZYBAN incluent :

- Les médicaments concomitants contenant du chlorhydrate de bupropion (par exemple, WELLBUTRIN XL, WELLBUTRIN SR et CONTRAVE) ;
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- Les médicaments contenant de la thioridazine.

Voir la section [2 des contre-indications](#) pour plus de détails.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Cessation du tabagisme

Les changements physiologiques résultant de l'arrêt du tabagisme lui-même, avec ou sans traitement par ZYBAN, peuvent modifier la pharmacocinétique de certains médicaments concomitants, ce qui peut nécessiter un ajustement posologique.

Interactions avec l'alcool

Dans l'expérience après la commercialisation, des rapports d'événements neuropsychiatriques indésirables ou d'une réduction de la tolérance à l'alcool ont été signalés chez des patients qui consommaient de l'alcool pendant le traitement par bupropion. Rarement, des rapports de résultats fatals avec cette combinaison ont été reçus, cependant aucune relation causale n'a été établie. La consommation d'alcool pendant le traitement par bupropion doit être évitée (voir également les [Convulsions](#)).

9.4 Interactions médicamenteuses

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés sur des rapports de cas d'interactions médicamenteuses (C) ou des études (CT), ou des interactions potentielles (T) en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles avec ZYBAN

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par le CYP2D6, y compris la plupart des antidépresseurs (ISRS, de nombreux tricycliques), les bêta-bloquants, les antiarythmiques	CT	<p>↓ CYP2D6 isoenzyme</p> <p>Le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 in vitro. Chez 15 sujets masculins (âgés de 19 à 35 ans) qui étaient des métaboliseurs rapides du CYP2D6, des doses quotidiennes de bupropion administrées à raison de 150 mg deux fois par jour, suivies d'une dose unique de 50 mg de désipramine, ont augmenté la C_{max}, l'ASC et la demi-vie (t_{1/2}) de la désipramine en moyenne d'environ deux, cinq et deux fois, respectivement. L'effet était présent pendant au moins 7 jours après la dernière dose de bupropion.</p>	<p>Une thérapie concomitante avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 doit être initiée à l'extrémité inférieure de la gamme de doses du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, la nécessité de réduire la dose du médicament original doit être envisagée, en particulier pour les médicaments ayant un index thérapeutique étroit.</p>
Tamoxifène (un promédicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6)	T	<p>↓ Efficacité du tamoxifène</p>	<p>L'administration concomitante de tamoxifène avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6, tels que le bupropion, peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif principal (endoxifène), ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité du tamoxifène. Le bupropion ne doit pas être utilisé en</p>

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			combinaison avec le tamoxifène et d'autres options de traitement doivent être envisagées (voir Possibilité d'une efficacité réduite du tamoxifène).
Citalopram	CT	↑ C _{max} et ASC de citalopram	Dans une étude croisée à trois périodes avec traitement séquentiel menée chez 30 volontaires sains, le bupropion a augmenté respectivement de 30 % et 40 % la C _{max} et l'ASC du citalopram. Le citalopram n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique du bupropion.
Ritonavir/Lopinavir/ Efavirenz	CT	Dans une étude ouverte à deux phases séquentielles portant sur 64 volontaires sains, le ritonavir (100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou l'association ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg deux fois par jour ont réduit l'exposition au bupropion (150-300 mg par jour) et à ses principaux métabolites de manière dose-dépendante, de environ 20 à 80 %. De même, l'efavirenz à la dose de 600 mg une fois par jour pendant deux semaines a réduit l'exposition à une dose unique de 150 mg de bupropion par voie orale d'environ 55 % chez 13 volontaires	Les patients recevant du ritonavir, du lopinavir ou de l'efavirenz avec du bupropion peuvent nécessiter des doses accrues de bupropion, mais la dose quotidienne maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Les effets du bupropion sur les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir/lopinavir et de l'efavirenz n'ont pas été étudiés.

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		sains (âgés de 18 à 55 ans).	
co-administration de thioridazine Contre-indication	T	↓ L'inhibition du métabolisme de la thioridazine	L'administration seule de l'antipsychotique thioridazine entraîne un allongement de l'intervalle QTc, associé à des arythmies ventriculaires graves telles que les torsades de pointes et la mort subite. Comme cet effet semble être dose-dépendant, on prévoit que le risque augmente avec l'inhibition du métabolisme de la thioridazine. Une étude in vivo suggère que les médicaments inhibiteurs du CYP2D6 augmenteront les niveaux plasmatiques de thioridazine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de thioridazine avec WELLBUTRIN XL est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs MAO	T	↑ La toxicité aiguë du bupropion	Les études sur les animaux montrent que la toxicité aiguë du bupropion est accrue par l'inhibiteur de la MAO, la phénelzine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Cimetidine	CT	↑ ASC combinée (16%) et Cmax (32%) du thréohydrobupropion et de l'érythropropion	Les effets de l'administration concomitante de cimetidine sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites actifs ont été examinés dans une

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>étude croisée portant sur 24 volontaires sains jeunes et masculins, après administration orale de deux comprimés de 150 mg de ZYBAN avec et sans 800 mg de cimétidine. Une seule dose de cimétidine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques estimés après une dose unique de bupropion ou d'hydroxybupropion, mais a entraîné une légère augmentation statistiquement significative de l'ASC combinée (16 %) et du Cmax (32 %) du thréohydro et de l'érythroxybupropion.</p>
Lamotrigine	CT	↑ ASC de son métabolite	<p>Dans une étude croisée randomisée portant sur 12 volontaires sains, des doses orales multiples de 150 mg de bupropion sous forme à libération prolongée deux fois par jour n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 100 mg de lamotrigine, et seulement une augmentation de 15 % de l'ASC de son métabolite (le glucuronide de lamotrigine), qui n'est pas considérée comme cliniquement significative. Les effets de la lamotrigine sur la pharmacocinétique du</p>

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			bupropion sont inconnus.
Levodopa et Amantadine	CT	<p>↑ incidence des expériences indésirables neuropsychiatriques</p>	<p>Les données cliniques limitées suggèrent une incidence accrue d'expériences indésirables neuropsychiatriques, telles que la confusion, l'agitation et le délire, chez les patients recevant du bupropion en même temps que la lévodopa ou l'amantadine. Des tremblements, une ataxie et des vertiges ont également été signalés. L'administration de ZYBAN chez des patients recevant simultanément de la lévodopa ou de l'amantadine doit être entreprise avec prudence, en utilisant de petites doses initiales et en augmentant progressivement la dose.</p>
Clopidogrel et Ticlopidine	CT	<p>↑ concentrations plasmatiques de bupropion et concentrations réduites d'hydroxybupropion</p> <p>L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) moyenne de l'hydroxybupropion a été réduite de 52 % avec le clopidogrel et de 84 % avec le ticlopidine. L'ASC du bupropion a été</p>	<p>Tant le clopidogrel que le ticlopidine ont été démontrés pour inhiber de manière significative l'hydroxylation du bupropion catalysée par le CYP2B6. Cela pourrait affecter l'efficacité du bupropion et augmenter le risque d'événements indésirables dépendant de la concentration, tels que des crises (voir Convulsions). Il est probable que les patients recevant du</p>

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		augmentée de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec le ticlopidine.	clopidogrel ou du ticlopidine nécessitent des ajustements posologiques du bupropion.
Digoxine	CT	<p>↓ ASC_{0-24h} de la digoxine et augmente la clairance rénale</p> <p>Un rapport clinique suggère que lorsqu'administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (formulation à libération prolongée, 150 mg) diminue l'ASC_{0-24h} de la digoxine de 1,6 fois et augmente la clairance rénale de 1,8 fois chez des volontaires sains.</p>	La co-administration de digoxine avec le bupropion peut diminuer les niveaux de digoxine. Surveillez les niveaux de digoxine chez les patients traités simultanément avec du bupropion et de la digoxine. Les cliniciens doivent être conscients que les niveaux de digoxine peuvent augmenter à l'arrêt du bupropion et le patient devrait être surveillé pour une éventuelle toxicité à la digoxine.
Médicaments prédisposant les patients aux crises	T		L'administration concomitante des comprimés de ZYBAN avec des agents qui abaissent le seuil épileptique (par exemple, les antipsychotiques, d'autres antidépresseurs, la théophylline, le lithium, les stéroïdes systémiques, etc.) doit être entreprise avec une extrême prudence (voir Convulsions). Des doses initiales faibles et des augmentations progressives de la dose doivent être utilisées.
Autres médicaments ayant une activité sur le système nerveux central	T		Le risque d'utiliser ZYBAN en combinaison avec d'autres médicaments actifs sur le système nerveux central n'a pas été évalué de manière

Nom propre/nom commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>systématique. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence si l'administration concomitante de ZYBAN et de tels médicaments est nécessaire.</p>
Interaction avec la nicotine transdermique	CT		<p>(Voir Cardiovasculaire) Le système nicotinique transdermique (SNT) utilisé lors des essais cliniques n'a pas semblé avoir d'effets sur la pharmacocinétique de ZYBAN. Les fumeurs et les non-fumeurs semblent avoir des pharmacocinétiques similaires du bupropion ou de ses principaux métabolites.</p>
ISRS/IRSN)	C	↑ Serotonine	<p>Risque accru de toxicité sérotoninergique (voir Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique).</p>

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 Pharmacodynamique

En vitro, le bupropion et ses principaux métabolites n'avaient essentiellement aucune affinité pour les récepteurs β -adrénergiques, dopaminergiques, GABA, benzodiazépines, 5HT_{1A}, glycine et adénosine, et n'inhibaient que faiblement les récepteurs α -adrénergiques dans le cerveau de rat, les récepteurs α 2-adrénergiques, 5HT₂ et les récepteurs cholinergiques muscariniques. De fortes concentrations de bupropion et de ses principaux métabolites n'inhibaient pas l'activité des MAO-A ou MAO-B. Le bupropion et ses principaux métabolites n'avaient pas d'affinité significative pour le système de transport de la 5HT.

De fortes doses intraveineuses de bupropion n'ont eu aucun effet indésirable durable sur le système cardiovasculaire des chiens (13-50 mg/kg cumulatif) et des chats (18,5 mg/kg). Des diminutions transitoires (<10 min), significatives et dose-dépendantes de la pression artérielle moyenne et du débit cardiaque avec des effets variables sur la fréquence cardiaque ont été observées après des injections IV en bolus; les effets étaient beaucoup plus importants après une administration en bolus qu'après des doses équivalentes en perfusion. Les effets étaient très probablement liés aux niveaux plasmatiques transitoires élevés (environ 10 fois supérieurs aux niveaux plasmatiques thérapeutiques chez l'homme et aux niveaux plasmatiques associés à l'ED₅₀ antidépresseur chez la souris) et à l'activité de type anesthésique local. À tous les niveaux de dose étudiés, les effets sur l'ECG étaient entièrement liés à la fréquence cardiaque; il n'y avait pas de changements dans les intervalles PR, QRS ou QTC. Aucune arythmie n'a été observée.

L'administration orale de fortes doses n'a pas produit d'effets cardiovasculaires délétères chez les chiens conscients (25 mg/kg) et les rats normotendus (25-50 mg/kg). Des effets faibles et transitoires, dose-dépendants sur les réponses pressives à la noradrénaline exogène et à la tyramine ont été observés chez les chiens anesthésiés; le bupropion était environ 10 fois moins puissant que l'imipramine à cet égard. Le composé manquait essentiellement d'actions sympathomimétiques chez les chiens et les chats.

10.3 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 ^{14}C 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 minimes.

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

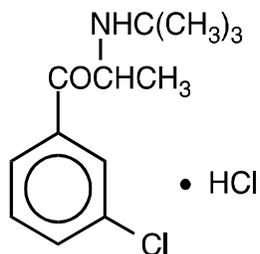
Nom propre: Chlorhydrate de bupropion

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 Essais cliniques par indication

Aide au sevrage tabagique

Tableau 6 - Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques d'aide au sevrage tabagique

Numéro d'étude	Le design de l'étude	Dosage, route d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude (n)	Âge moyen	Sex
Première et deuxième études	essais contrôlés par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés	Traités pendant 7 semaines avec l'une des trois doses de ZYBAN (100, 150 ou 300 mg/jour) ou un placebo	1,508 ≥15 cigarettes par jour	N/A	N/A
Troisième étude	essai contrôlé par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés	Jusqu'à 1 an	432 ≥15 cigarettes par jour	N/A	N/A

Tableau 7 - Résultats de l'étude n°1 sur l'aide au sevrage tabagique

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des dosages spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le contrôle actif
<p>L'efficacité de ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) en tant qu'aide au sevrage tabagique a été démontrée dans deux essais contrôlés par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés (n=1,508, ≥15 cigarettes par jour). Dans une troisième étude, l'efficacité de l'administration chronique de ZYBAN (jusqu'à 1 an) dans la prévention des rechutes tabagiques a été étudiée dans un essai contrôlé par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés (n=432, ≥15 cigarettes par jour). Dans ces études, ZYBAN était utilisé en association avec un conseil individuel pour le sevrage tabagique.</p>	<p>La première étude était un essai de réponse à la dose mené dans trois centres cliniques. Les patients de cette étude ont été traités pendant 7 semaines avec l'une des trois doses de ZYBAN (100, 150 ou 300 mg/jour) ou un placebo ; l'arrêt du tabac était défini comme une abstinence totale pendant les 4 dernières semaines du traitement (semaines 4 à 7). L'abstinence était déterminée par les journaux quotidiens des patients et vérifiée par les niveaux de monoxyde de carbone dans l'air expiré.</p>	<p>Les résultats montrent une augmentation dépendante de la dose du pourcentage de patients capables d'atteindre une abstinence de 4 semaines (semaines 4 à 7). Le traitement par ZYBAN à la fois à 150 mg/jour et à 300 mg/jour était significativement plus efficace que le placebo dans cette étude. Le traitement par ZYBAN (7 semaines à 300 mg/jour) était plus efficace que le placebo pour aider les patients à maintenir une abstinence continue jusqu'à la semaine 26 (6 mois) de l'étude (voir tableau 8).</p>

Tableau 8 : Essai dose/effet : taux de sevrage 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%)
Abstinence de la 4^e semaine jusqu'à la semaine indiquée				
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 % (6-16)	16 % (11-22)	18 % (12-24)	19 %* (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 ($p \leq 0,05$)

Tableau 9 - Résultats de l'étude n° 2 sur l'aide au sevrage tabagique

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des dosages spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le contrôle actif
<p>L'efficacité de ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) comme aide au sevrage tabagique a été démontrée dans deux essais contrôlés par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés (n=1,508, ≥15 cigarettes par jour). Dans une troisième étude, l'efficacité de l'administration chronique (jusqu'à 1 an) de ZYBAN dans la prévention des rechutes tabagiques a été étudiée dans un essai contrôlé par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés (n=432, ≥15 cigarettes par jour). Dans ces études, ZYBAN était utilisé en association avec un conseil individuel pour le sevrage tabagique.</p>	<p>La deuxième étude était un essai comparatif mené dans quatre centres cliniques. Quatre traitements ont été évalués : ZYBAN 300 mg/jour, HABITROL® (système nicotinique transdermique) (SNT) 21 mg/jour, combinaison de ZYBAN 300 mg/jour plus NTS 21 mg/jour, et placebo. Les patients ont été traités avec ZYBAN pendant 9 semaines. Le traitement avec ZYBAN a été initié à 150 mg/jour lorsque le patient fumait encore et a été augmenté après 3 jours à 300 mg/jour, administré comme 150 mg deux fois par jour. SNT 21 mg/jour a été ajouté au traitement avec ZYBAN après environ 1 semaine lorsque le patient a atteint la date cible d'arrêt du tabac. Pendant les semaines 8 et 9 de l'étude, SNT a été réduit progressivement à 14 mg/jour et 7 mg/jour, respectivement. L'arrêt du tabac, défini comme une abstinence totale pendant les semaines 4 à 7, a été déterminé par les journaux quotidiens des patients et vérifié par les niveaux de monoxyde de carbone dans l'air expiré.</p>	<p>Les patients traités avec ZYBAN ou SNT ont atteint des taux d'abstinence de 4 semaines plus élevés que les patients traités avec un placebo. De plus, les patients traités avec la combinaison de ZYBAN et SNT ont obtenu des taux d'abstinence de 4 semaines plus élevés que ceux traités avec l'un des traitements actifs individuels seuls, bien que seule la comparaison avec SNT ait atteint une signification statistique. Tant ZYBAN que la combinaison de ZYBAN et SNT ont été plus efficaces que le placebo et SNT pour aider les patients à maintenir l'abstinence jusqu'à la semaine 52 de l'étude. Bien que la combinaison de traitement ZYBAN et SNT ait montré les taux les plus élevés d'abstinence continue tout au long de l'étude, les taux d'arrêt pour la combinaison n'étaient pas significativement plus élevés ($P > 0,05$) que pour ZYBAN seul. Les taux d'arrêt pour ZYBAN étaient similaires chez les patients ayant déjà tenté d'arrêter avec un traitement de substitution à la nicotine (voir tableau 10).</p>

Tableau 10 : Essai comparatif : taux de sevrage du tabagisme par groupe de traitement

Abstinence de la 4 ^e semaine jusqu'à la semaine indiquée	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 sevrage)	23 % (17-30)	36 %* (30-42)	49 %*‡ (43-56)	58 %*‡ (51-64)
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

Tableau 11 - Résultats de l'étude n° 3 sur l'aide au sevrage tabagique

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des dosages spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le contrôle actif
<p>L'efficacité de ZYBAN (chlorhydrate de bupropion) comme aide au sevrage tabagique a été démontrée dans deux essais contrôlés par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés (n=1,508, ≥15 cigarettes par jour). Dans une troisième étude, l'efficacité de l'administration chronique (jusqu'à 1 an) de ZYBAN dans la prévention des rechutes tabagiques a été étudiée dans un essai contrôlé par placebo, en double aveugle, chez des fumeurs chroniques non déprimés (n=432, ≥15 cigarettes par jour). Dans ces études, ZYBAN était utilisé en association avec un conseil individuel pour le sevrage tabagique.</p>	<p>La troisième étude était un essai de prévention des rechutes à long terme mené dans cinq centres cliniques. Les patients de cette étude ont reçu ZYBAN 300 mg/jour en traitement ouvert pendant 7 semaines. Les patients ayant arrêté de fumer sous ZYBAN ont ensuite été randomisés pour recevoir ZYBAN 300 mg/jour ou un placebo pour une durée totale de l'étude d'1 an. L'abstinence tabagique était déterminée par l'auto-déclaration des patients et vérifiée par les niveaux de monoxyde de carbone dans l'air expiré. Une rechute était définie comme la première cigarette fumée.</p>	<p>Les résultats de cet essai d'1 an ont démontré une diminution statistiquement significative des rechutes tabagiques chez les patients prenant ZYBAN par rapport à ceux prenant un placebo. Le temps nécessaire pour que 50% des patients rechutent dans le tabagisme était significativement plus long pour ZYBAN par rapport au placebo (32 semaines contre 20 semaines). Les taux d'abstinence continue étaient plus élevés pour les patients randomisés sous ZYBAN par rapport au placebo jusqu'à 6 mois (P < 0,05 ; 55% contre 44%). À 1 an, seuls les taux d'abstinence de prévalence ponctuelle (abstinence du tabagisme pour les 7 jours consécutifs précédant la visite clinique) étaient significativement plus élevés pour les patients traités avec ZYBAN par rapport aux patients sous placebo (P < 0,01 ; 55% contre 42%).</p> <p>Le traitement avec ZYBAN a réduit certains des symptômes de sevrage par rapport au placebo : irritabilité, frustration ou colère ; anxiété ; difficulté de concentration ; agitation ; et humeur dépressive ou affect négatif. Selon l'étude et la mesure utilisée, le traitement avec ZYBAN a montré des signes de réduction du désir de fumer ou de l'envie de fumer par rapport au placebo.</p>

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**.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes émotionnels ou comportementaux nouveaux ou aggravés :

- Quand vous commencez à prendre ZYBAN ou lorsque votre dose est ajustée, vous pouvez ressentir de nouveaux sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité, ou voir ces sentiments s'aggraver.
- Il est important que vous et votre professionnel de santé discutiez régulièrement de votre état émotionnel pendant votre traitement.
- Il peut être utile d'informer un proche ou un ami que vous prenez ce médicament pour vous aider à arrêter de fumer. Demandez-leur de lire cette notice. Vous pouvez leur demander de vous signaler s'ils s'inquiètent de changements dans votre comportement.
- Si vous remarquez des changements dans votre comportement, informez immédiatement votre professionnel de santé. Self-harm or Suicide

Automutilation ou suicide

- Le bupropion peut augmenter le risque de pensées ou d'actions suicidaires.
- Si vous avez des pensées de vous faire du mal ou suicidaire à tout moment, informez immédiatement votre professionnel de santé ou rendez-vous à l'hôpital. Vous serez étroitement surveillé par un professionnel de santé dans cette situation.

Pourquoi ZYBAN est-il utilisé?

ZYBAN est utilisé chez les adultes motivés pour les aider à arrêter de fumer lorsqu'il est combiné avec :

- 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.).

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 de Chlorhydrate de bupropion.

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 , WELLBUTRIN^{MD} XL, CONTRAVE 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;
- êtes un gros buveur, avez récemment arrêté de boire de l'alcool, et avez des symptômes de sevrage.
- avez arrêté soudainement de prendre des benzodiazépines ou d'autres sédatifs (médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil) et avez des symptômes de sevrage.
- prenez ou avez récemment pris au cours des 14 derniers jours des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pour la dépression (tels que la phénelzine, le moclobémide et la tranlycypromine) ou pour la maladie de Parkinson (tels que la sélégiline).
- prenez ou avez récemment pris au cours des 14 derniers jours de la thioridazine (un médicament antipsychotique généralement utilisé pour traiter la schizophrénie et la psychose).

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 :

- êtes à risque élevé de convulsions. Cela inclut si vous :
 - prenez d'autres médicaments contenant du bupropion, tels que WELLBUTRIN XL, WELLBUTRIN SR et CONTRAVE®.
 - avez déjà eu des crises ou des convulsions dans le passé.
 - avez eu une blessure grave à la tête.
 - avez ou avez eu une tumeur au cerveau ou à la moelle épinière.
 - avez des problèmes de foie.
 - êtes dépendant des opioïdes, de la cocaïne ou d'autres drogues qui stimulent votre système nerveux central.
 - buvez de l'alcool de manière excessive. Il est préférable de ne pas boire d'alcool du tout. Si vous buvez beaucoup d'alcool et arrêtez soudainement, vous pouvez augmenter votre risque de convulsions. Assurez-vous de discuter de votre consommation d'alcool avec votre professionnel de santé avant de commencer à prendre ZYBAN.
 - avez du diabète et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour contrôler votre glycémie.
 - prenez d'autres médicaments qui peuvent augmenter votre risque de convulsions, tels que :
 - médicaments utilisés pour traiter la dépression ou d'autres troubles mentaux (par exemple, les agents sérotoninergiques) ;
 - médicaments utilisés pour traiter les symptômes psychotiques ;
 - médicaments utilisés pour traiter le paludisme ; • le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire ;
 - l'amantadine, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson ;
 - la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires ;
 - les stéroïdes, qui sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation ;
 - certains antibiotiques (par exemple, les quinolones) ;
 - les stimulants en vente libre (par exemple, la diphénhydramine, le dextrométhorphan ou la pseudoéphédrine) ;
 - les aides à la diète.
- avez un trouble bipolaire.
- utilisez des patches de nicotine pour vous aider à arrêter de fumer.
- avez récemment eu une crise cardiaque ou avez une maladie cardiaque.
- prenez du tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein.
- avez 65 ans ou plus.
- prenez des médicaments connus pour abaisser le niveau de sodium dans votre sang (par exemple, les diurétiques thiazidiques, un type de "pilule diurétique").
- avez des problèmes rénaux.
- avez ou avez eu un trouble de la parole où vous bégayez (dysphémie). Prendre ZYBAN peut faire revenir ou aggraver votre trouble de la parole.

Autres mises en garde à connaître :

ZYBAN peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

• **Convulsions (crises) :** Votre risque de convulsions augmente lorsque vous prenez ZYBAN, même si vous n'en avez jamais eu auparavant. Les facteurs qui augmentent votre risque de convulsions en prenant ZYBAN sont :

- lorsque votre dose de ZYBAN augmente ;

- si vous ne prenez pas ZYBAN comme prescrit ;
- si vous prenez certains médicaments en même temps ;
- si vous êtes déjà à un risque plus élevé que d'habitude de convulsions.

• **Toxicité sérotoninergique (également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique)** : ZYBAN peut provoquer une toxicité sérotoninergique, une condition rare mais potentiellement mortelle. Elle peut entraîner des changements graves dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre système digestif. Vous pouvez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez ZYBAN avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements ;
- tremblements musculaires, saccades, tics ou raideur, réflexes suractifs, perte de coordination ;
- battements de cœur rapides, changements de pression sanguine ;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

• **Réactions cutanées graves** : Prendre ZYBAN peut entraîner des réactions cutanées graves. Cela inclut le syndrome de Stevens-Johnson, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'érythème polymorphe. Arrêtez de prendre ZYBAN et contactez immédiatement votre professionnel de santé si vous ressentez :

- un rash cutané sévère ;
- des desquamations de la peau ;
- des cloques autour de la bouche, des yeux ou des parties génitales ;
- des démangeaisons ;
- des douleurs thoraciques ;
- un gonflement ;
- un essoufflement ;
- des douleurs corporelles ;
- de la fièvre.

• **Lupus érythémateux disséminé (LED) et lupus érythémateux cutané (LEC)** : ZYBAN a été associé à l'apparition de nouveaux symptômes ou à l'aggravation chez les patients prédisposés au LED et au LEC. Ce sont des maladies auto-immunes où le système immunitaire attaque les tissus et organes de votre propre corps. Parlez immédiatement à votre professionnel de santé si vous avez des éruptions cutanées tachetées principalement sur le visage, de la fatigue, des douleurs articulaires, un gonflement des articulations, des douleurs musculaires, des éruptions cutanées, un gonflement, de la fièvre, des nausées ou une perte d'appétit.

• **Réactions allergiques graves** :

- ZYBAN peut provoquer une réaction allergique. Les symptômes peuvent inclure des éruptions cutanées, de l'urticaire, un gonflement du visage ou de la gorge, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, des difficultés respiratoires, des réactions cutanées graves, des douleurs thoraciques ou de la fièvre.
- Si vous avez une réaction allergique pendant que vous prenez ZYBAN, vos symptômes

peuvent ne pas disparaître même après avoir arrêté de le prendre.

• **Glaucome à angle fermé (douleur oculaire due à une augmentation de la pression dans les yeux) :**

ZYBAN peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux avant de prendre ZYBAN pourrait aider à déterminer si vous êtes à risque de développer un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale immédiate si vous ressentez :

- des douleurs aux yeux ;
- des changements de vision ;
- un gonflement ou une rougeur dans ou autour de l'œil.

• **Syndrome de Brugada (problème cardiaque grave) :** ZYBAN peut révéler un problème cardiaque caché que vous ne saviez pas avoir, appelé syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada peut être grave et entraîner une mort subite. Obtenez une aide médicale immédiate si vous ressentez des évanouissements, des étourdissements, des palpitations cardiaques ou un rythme cardiaque anormal pendant que vous prenez ZYBAN.

Avant de commencer à prendre ZYBAN, informez votre professionnel de santé si vous :

- avez le syndrome de Brugada.
- avez des évanouissements inexplicables, ou des antécédents familiaux de syndrome de Brugada ou de mort subite inexplicée avant l'âge de 45 ans. Cela pourrait indiquer que vous pourriez avoir le syndrome de Brugada.

Consultez le tableau des effets secondaires graves et des mesures à prendre ci-dessous pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Alcool : ZYBAN diminue votre tolérance à l'alcool. Cela signifie que vous pouvez ressentir les effets de l'alcool en consommant moins que d'habitude. Boire de l'alcool tout en prenant ZYBAN peut augmenter votre risque de convulsions et de réactions allergiques. Il est préférable de ne pas boire du tout d'alcool pendant que vous prenez ZYBAN pour éviter les effets secondaires.

Mauvais usage : ZYBAN est destiné à un usage oral uniquement. Prendre ZYBAN par toute autre voie peut entraîner des convulsions, une surdose, voire la mort.

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte, votre professionnel de santé déterminera si ZYBAN vous convient. Il discutera également des risques de malformations congénitales et de complications après la naissance si vous prenez ZYBAN pendant la grossesse.
- Si ZYBAN vous est prescrit pendant la grossesse, soyez prêt(e) à rechercher immédiatement une assistance médicale pour votre nouveau-né si celui-ci :
 - a des difficultés à respirer ou à se nourrir ;
 - a une raideur musculaire ou des muscles mous (comme une poupée de chiffon) ;

- fait des convulsions (crises) ;
- tremble (tremblements) ;
- pleure constamment.

• Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ZYBAN. Il est très important de ne pas arrêter de prendre ZYBAN sans consulter d'abord votre professionnel de santé.

Allaitement : ZYBAN passe dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé allaité. Vous et votre professionnel de santé décideront si vous devez prendre ZYBAN ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Conduite ou utilisation de machines : ZYBAN peut altérer votre capacité à effectuer des tâches nécessitant du jugement, de la réflexion ou des compétences motrices. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines tant que vous ne savez pas comment ZYBAN vous affecte.

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.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec ZYBAN comprennent :

- les médicaments contenant du chlorhydrate de bupropion (par exemple, WELLBUTRIN XL, WELLBUTRIN SR et CONTRAVE) ;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pris dans les 14 derniers jours, utilisés pour traiter la dépression (par exemple, la phénelzine, le moclobémide et la tranylcypromine) ;
- les médicaments contenant de la thioridazine pris dans les 14 derniers jours, généralement utilisés pour traiter la schizophrénie et la psychose.

Ne prenez pas ZYBAN si vous prenez l'un de ces médicaments. Demandez conseil à votre professionnel de santé si vous avez des doutes.

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

- les médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres maladies mentales, tels que le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine, la nortriptyline, l'imipramine, la désipramine, la fluoxétine, la sertraline, l'halopéridol ou la rispéridone ;
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, comme la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine ;
- les médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions, comme la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital ;
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le cyclophosphamide ou l'ifosfamide ;
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, comme le ritonavir, le lopinavir ou l'éfavirenz ;
- les bêta-bloquants, qui sont utilisés pour abaisser la pression artérielle. Cela inclut le métoprolol, le bisoprolol ou le carvedilol ;
- les médicaments utilisés pour réguler le rythme cardiaque, comme la propafénone ou le

flécaïnide ;

- les médicaments utilisés pour réduire les caillots sanguins, comme la ticlopidine ou le clopidogrel ;
- les patches de nicotine, utilisés pour vous aider à arrêter de fumer ;
- le tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein ;
- la digoxine, un médicament utilisé pour traiter diverses conditions cardiaques ;
- la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires ;
- le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire ;
- les stéroïdes, utilisés pour traiter l'inflammation, tels que la prednisone ;
- les boissons alcoolisées.

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.
- 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.
- 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 professionnel de la santé. L'utilisation de ZYBAN en même temps que des timbres à la nicotine peut augmenter votre tension artérielle, parfois de beaucoup. Informez-en votre professionnel de la santé 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.

ZYBAN est généralement pris pendant 7 à 12 semaines. Il se peut que vous ayez besoin de prendre ZYBAN pendant une période plus longue pour éviter de reprendre vos comportements de tabagisme antérieurs. Vous et votre professionnel de santé décideront de la durée pendant laquelle vous devriez prendre ZYBAN en fonction de vos besoins individuels.

Surdosage :

Les symptômes d'une surdose comprennent :

- somnolence ;
 - évanouissement ;
 - arrêt respiratoire (arrêt de la respiration) ;
 - amnésie (perte de mémoire) ;
 - convulsions ;
 - battement de cœur irrégulier, pouvant être mortel ;
 - syndrome sérotoninergique, une condition grave pouvant mettre la vie en danger.
- Consultez le tableau des effets secondaires graves et des mesures à prendre pour plus de détails.

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.

Si vous oubliez ou manquez une dose de ZYBAN, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose comme prévu. **Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.**

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	
COMMUN			
Crises de panique : peur intense soudaine et malaise.			X
RARE			
Glaucome à angle fermé (une condition oculaire pouvant endommager le nerf optique) : augmentation de la pression dans vos yeux, douleur soudaine aux yeux, douleur aux yeux et à la tête, gonflement ou rougeur dans ou autour de l'œil, vision floue ou trouble, perte soudaine de la vue.			X
Nouveaux problèmes émotionnels ou comportementaux ou aggravation : sensation de colère, d'agressivité, d'inquiétude, d'agitation, d'hostilité ou d'impulsivité, sentiment de violence, sensation de ne pas être soi-même ou d'être moins inhibé.		X	
Convulsions (crises) : perte de conscience avec des secousses incontrôlables.			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	
Réaction allergique grave : rougeur, démangeaisons, formation de cloques ou gonflement de la peau, urticaire, sensation de brûlure, picotements, gonflement des lèvres, du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à respirer ou à avaler, sifflement respiratoire, essoufflement, perte de connaissance, douleurs musculaires ou articulaires sévères.			X
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, exanthème aigu généralisé pustuleux et érythème polymorphe) : toute combinaison d'éruption cutanée prurigineuse, rougeur, formation de cloques et desquamation de la peau et/ou à l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés, douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.			X
Lupus érythémateux systémique (LES) et Lupus érythémateux cutané (LEC) : éruption rouge en taches principalement sur le visage, pouvant être accompagnée de fatigue, douleur ou gonflement des articulations, douleurs musculaires, fièvre, nausées ou perte d'appétit.		X	
Pensées de mort ou de suicide : pensées ou actions visant à vous blesser ou à tuer			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	
vous-même ou d'autres personnes.			
TRÈS RARE			
Hallucinations, délires ou paranoïa (percevoir ou croire à des choses qui ne sont pas réelles)		X	
Hypertension (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, vertiges, évanouissements, douleur ou pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations.	X		
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : fatigue, faiblesse, confusion, contractions musculaires, muscles douloureux, raides ou désordonnés, convulsions ou coma.		X	
Troubles hépatiques (y compris l'hépatite et la jaunisse) : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit ou démangeaisons.		X	
Manie : humeur élevée ou irritable, parole rapide, prise de risques accrus, besoin de moins de sommeil ou pensées rapides.		X	
Mauvais contrôle de la glycémie	X		
Toxicité de la sérotonine (également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) : sensation d'agitation ou de nervosité,			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	
rougeur, contractions musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, température corporelle élevée (au-dessus de 38°C) ou muscles rigides.			
INCONNU			
Syndrome de Brugada (problème cardiaque grave) : étourdissements, évanouissements, rythme cardiaque rapide, palpitations, battements de cœur anormaux, convulsions (crises), respiration anormale pendant le sommeil.			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 : 5 décembre 2023