

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-BUPROPION XL

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion

Norme du fabricant

150 mg et 300 mg

Antidépresseur

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 5 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251769

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
CONSERVATION ET STABILITÉ	38
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
ESSAIS CLINIQUES	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	47
TOXICOLOGIE	50
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	55

PrTEVA-BUPROPION XL

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée / 150 mg et 300 mg	<p>Chaque comprimé contient : acide stéarique, cellulose microcristalline silicifiée et hydroxypropylcellulose.</p> <p>La pellicule d'enrobage du comprimé contient : citrate d'éthyle, copolymère de l'acide méthacrylique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose et talc.</p> <p>L'encre d'impression noire contient : alcool isopropylique, hypromellose, oxyde de fer noir et propylèneglycol.</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Trouble dépressif majeur

TEVA-BUPROPION XL est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur.

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion pour le traitement d'épisodes de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu, d'une durée de 8 semaines chez des patients adultes en consultation externe ayant des antécédents de dépression majeure. L'efficacité à long terme des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion utilisé pendant plus de 8 semaines n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire TEVA-BUPROPION XL pour une période prolongée doit périodiquement réévaluer l'utilité à longue échéance de ce médicament pour le patient.

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

TEVA-BUPROPION XL est indiqué pour la prévention de la dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver.

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients adultes en consultation externe ayant des antécédents de dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver tel que défini par les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* (DSM-IV). La durée du traitement était d'environ 4 à 6 mois.

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à prévenir les épisodes dépressifs saisonniers n'a pas été comparée à la photothérapie.

Enfants (< 18 ans)

TEVA-BUPROPION XL n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

CONTRE-INDICATIONS

Pour réduire le risque de crises convulsives, TEVA-BUPROPION XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion) est contre-indiqué chez les patients :

- recevant un autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, parce que la fréquence des crises est dose-dépendante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- souffrant de troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, parce qu'on a observé une fréquence plus élevée de convulsions chez les patients traités pour la boulimie avec la formulation de bupropion à libération immédiate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- subissant un sevrage éthylique abrupt ou l'arrêt soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

Pour réduire les risques liés aux interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de TEVA-BUPROPION XL est contre-indiquée chez les patients qui prennent :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- l'antipsychotique thioridazine, étant donné que le bupropion peut inhiber le métabolisme de ce médicament et, de ce fait, provoquer une hausse de la concentration de thioridazine et majorer le risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite qui en découle.

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre la cessation du traitement par l'un de ces médicaments et l'instauration du traitement par un autre.

- TEVA-BUPROPION XL est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue au bupropion ou à l'une des composantes du médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Enfants : Données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo

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

Adultes et enfants : Données supplémentaires

- Des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération ont révélé, chez l'adulte et chez l'enfant, des effets indésirables graves du type agitation associés à des gestes autodestructeurs ou nuisibles à autrui. Ces effets indésirables comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements sont survenus plusieurs semaines après le début du traitement.

Tous les patients qui se font prescrire un antidépresseur, quel que soit leur âge, devraient être soumis à un suivi clinique étroit visant à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportement suicidaire potentiel. Cela comprend la surveillance des changements émotifs et comportementaux se manifestant par de l'agitation.

Convulsions

Les patients doivent être avisés que TEVA-BUPROPION XL contient du chlorhydrate de bupropion. TEVA-BUPROPION XL NE doit PAS être administré aux patients qui prennent déjà un médicament contenant du chlorhydrate de bupropion (voir CONTRE-INDICATIONS).

On ne devrait pas excéder la dose recommandée des comprimés à libération prolongée de bupropion, puisque le bupropion est associé à un risque de convulsions relié à la dose. La fréquence globale des convulsions avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de

bupropion était d'environ 0,1 % (2 sujets sur 2 146 patients) à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques. La fréquence des convulsions dans les essais cliniques à des doses de 450 mg/jour était d'environ 0,39 % (2 sujets sur 537). On n'a rapporté aucun cas de convulsions dans les essais cliniques où les sujets ont été traités à des doses allant jusqu'à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour (n = 1 638). Des données de surveillance après commercialisation révèlent toutefois des cas de convulsions à toutes les doses et avec toutes les préparations de chlorhydrate de bupropion.

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 de risque. Par conséquent, une extrême vigilance s'impose chez les patients qui présentent des facteurs qui accroissent le risque de convulsions, notamment :

- Convulsions antérieures (voir CONTRE-INDICATIONS);
- Antécédents de traumatisme crânien;
- Tumeur du système nerveux central (SNC);
- Présence d'une insuffisance hépatique grave;
- Consommation excessive d'alcool; dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants;
- Prise concomitante de médicaments qui abaissent le seuil convulsif, entre autres, antipsychotiques, antidépresseurs, lithium, amantadine, théophylline, corticostéroïdes par voie générale, antibiotiques de type quinolone et antipaludéens;
- Prise de stimulants ou d'anorexigènes en vente libre;
- 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 de risque doivent être soigneusement examinés pour chaque patient.

Pour réduire au minimum le risque de crises convulsives :

- La dose quotidienne totale de TEVA-BUPROPION XL ne doit pas dépasser 300 mg (la dose maximale recommandée).

Advenant une crise convulsive :

On devrait informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par TEVA-BUPROPION XL, ils doivent communiquer avec leur médecin ou se rendre immédiatement au service des urgences d'un hôpital en plus d'arrêter de prendre TEVA-BUPROPION XL. Les patients qui ont fait une crise convulsive pendant un traitement par une préparation contenant du chlorhydrate de bupropion ne doivent pas reprendre le traitement.

Mauvais usage des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, administrés par injection ou par inhalation

TEVA-BUPROPION XL est destiné à être administré par voie orale seulement. Des cas d'inhalation de comprimés de bupropion écrasés et des cas d'injection de comprimés de

bupropion dissous ont été rapportés. L'inhalation ou l'injection du produit peut en accélérer la libération et l'absorption, et entraîner un surdosage. Des crises de convulsion ou des cas de décès ont été rapportés après l'administration de bupropion par voie intranasale ou par injection parentérale.

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.

Détérioration clinique et suicide

La possibilité de tentative de suicide chez les patients atteints d'une dépression profonde est inhérente à la maladie et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission notable. Les patients souffrant de dépression peuvent ressentir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et (ou) l'apparition d'idées et de comportements suicidaires (suicidalité), et ce, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Étant donné qu'il peut devoir s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant que l'état des patients s'améliore, il convient de les suivre de près afin de déceler toute détérioration clinique (y compris l'apparition de nouveaux symptômes) et la suicidalité, en particulier au début du traitement et après un ajustement posologique, que la dose ait été augmentée ou réduite. Lors du traitement initial, il faut surveiller de près les patients fortement suicidaires et les hospitaliser au besoin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

Il est à noter qu'une relation causale entre le traitement par les ISRS ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération et des gestes autodestructeurs ou nuisibles à autrui n'a pas été établie.

Afin de réduire le risque de surdosage, on prescrira la plus faible quantité possible de comprimés TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) pour un traitement approprié.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke et dyspnée ont été signalées au cours d'essais cliniques sur le bupropion à une fréquence de 1 à 3 patients sur 1 000. De plus, dans le cadre de la surveillance après la commercialisation, de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique ont été signalés spontanément à la suite de l'usage du bupropion. Au cours d'essais cliniques contrôlés ou non contrôlés, des troubles dermatologiques, en particulier des éruptions cutanées, de prurit et de l'urticaire, ont conduit à la cessation du traitement chez respectivement 1,5 % et 1,9 % des sujets recevant le bupropion. Advenant la survenue de réactions allergiques, anaphylactoïdes ou anaphylactiques (p. ex. éruption cutanée,

prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) en cours de traitement, le patient doit cesser de prendre TEVA-BUPROPION XL et consulter un médecin.

Des cas d'arthralgie, de myalgie et de fièvre ont également été rapportés en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent simuler une maladie sérique.

Il faut cesser immédiatement de prendre le bupropion en présence de réactions d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité seront traités selon les pratiques médicales établies. Les cliniciens doivent savoir que des symptômes peuvent persister même après le retrait du médicament et que, par conséquent, un traitement clinique doit être administré. Dans le cadre de la surveillance après commercialisation, il y a eu des rapports de réactions d'hypersensibilité chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant qu'ils recevaient bupropion. Comme il a été établi que l'alcool a contribué à ces réactions, les patients qui prennent du bupropion doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec l'alcool).

Agitation et insomnie

Lors d'essais contrôlés par placebo, on a constaté un plus grand nombre de cas d'insomnie et d'anxiété chez les patients ayant pris des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée que chez ceux du groupe placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION). Ces symptômes étaient parfois suffisamment importants pour nécessiter l'arrêt des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ou l'instauration d'un traitement concomitant par sédatifs ou hypnotiques. L'insomnie peut être minimisée en évitant de prendre le médicament au coucher et, si nécessaire, en diminuant la dose.

Psychose, confusion et autres phénomènes neuropsychiatriques

On a observé, chez des patients recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée, divers signes et symptômes neuropsychiatriques, notamment : idées délirantes, hallucinations, psychose, troubles de la concentration, paranoïa et confusion. Dans certains cas, ces signes et symptômes diminuaient après une réduction de la dose et (ou) l'arrêt du traitement.

Activation des psychoses et/ou des manies

Les antidépresseurs peuvent déclencher des épisodes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires durant la phase dépressive de leur maladie, et peuvent activer une psychose latente chez des patients particulièrement sensibles. On s'attend à ce que TEVA-BUPROPION XL entraîne des risques similaires.

Modification de l'appétit et du poids

Dans les essais cliniques, les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ont été associés à une perte de poids en fonction de la dose. Lors d'essais contrôlés de huit semaines, la perte de poids moyenne chez les patients ayant terminé ces essais a été de 0,1 kg pour le groupe placebo, de 0,8 kg, de 1,4 kg et de 2,3 kg pour les groupes recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée à 100 mg/jour, 150 mg/jour et 300 mg/jour, respectivement.

Dans 3 essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de la dépression saisonnière portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (jusqu'à 6 mois de traitement), 23 % des sujets qui avaient reçu les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ont perdu plus de 5 lb, comparativement à 11 % des sujets qui ont reçu le placebo. Le changement de poids moyen entre la première et la dernière visite du sujet était de - 0,9 kg dans le groupe recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et 0,8 kg dans le groupe placebo.

Si la perte de poids est un signe majeur de la maladie dépressive, la possibilité d'anorexie et (ou) de diminution pondérale associée à la prise de chlorhydrate de bupropion doit être prise en considération.

Effets cardiovasculaires

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

Les données d'une étude portant sur la désaccoutumance au tabac comparant la préparation à libération prolongée de bupropion, la nicotine par voie transdermique (NVT), l'association de la préparation de bupropion à libération prolongée et de la NVT et un placebo indiquent une fréquence plus élevée d'hypertension survenant au cours du traitement chez les patients traités par l'association bupropion à libération prolongée et 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 le bupropion à libération prolongée, la NVT et le placebo, respectivement. La majorité de ces patients présentaient des signes d'hypertension préexistante. Trois patients (1,2 %) recevant l'association la préparation à libération prolongée de bupropion (150 mg) et 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 la préparation à libération prolongée de bupropion (150 mg) 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.

On dispose de données cliniques limitées en ce qui concerne l'innocuité du bupropion chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Par conséquent, la prudence s'impose avec ces groupes de patients. Dans une étude chez des patients dépressifs hospitalisés et souffrant d'insuffisance cardiaque stable, le bupropion a été associé à

une augmentation de la tension artérielle en décubitus, entraînant l'abandon du traitement chez deux patients en raison d'une exacerbation de l'hypertension initiale.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ (isoenzyme CYP2D6)

Les médicaments dont l'efficacité repose sur une activation métabolique par l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex. le tamoxifène) pourraient être moins efficaces lorsqu'administrés en concomitance avec un inhibiteur de la CYP2D6, comme le bupropion. Le bupropion ne devrait donc pas être administré en association avec le tamoxifène, et d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Glaucome à angle fermé

Les antidépresseurs tel que comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion peuvent causer une mydriase, qui peut déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez les patients présentant un angle irido-cornéen étroits. 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 l'œil ou autour de l'œil.

Insuffisance hépatique

Les résultats de deux études pharmacocinétiques à dose unique indiquent que l'élimination du bupropion est réduite chez tous les sujets présentant une insuffisance hépatique de grade C selon la classification de Child-Pugh et chez certains sujets atteints d'une forme plus bénigne d'insuffisance hépatique. Étant donné les risques découlant d'une concentration maximale de bupropion et de l'accumulation du médicament, TEVA-BUPROPION XL est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance 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 tous les deux jours.

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une insuffisance hépatique afin de déceler tout effet indésirable possible (p. ex. insomnie, sécheresse buccale, convulsions) évoquant la présence d'une concentration élevée du médicament ou de ses métabolites (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Hyponatrémie

De très rares cas d'hyponatrémie ont été signalés avec le bupropion (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on emploie ce médicament chez des patients vulnérables, comme les patients âgés ou les patients qui reçoivent des médicaments hyponatrémiants en concomitance.

Insuffisance 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 TEVA-BUPROPION XL est utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale, et il faut envisager une diminution de la fréquence ou de la dose ou des deux, 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 et convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

Risques professionnels

La prise de tout médicament psychotrope peut altérer le jugement ou les aptitudes motrices et cognitives. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre le risque de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machinerie dangereuse, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le médicament n'entrave pas leurs capacités.

Syndrome sérotoninergique

La toxicité de la sérotonine, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle et a été rapportée avec le bupropion en association avec un surdosage. Ces cas comprennent l'administration chronique à des doses suprathérapeutiques (doses juste au-dessus de la dose quotidienne maximale recommandée, par exemple 600 à 800 mg). Le traitement par TEVA-BUPROPION XL doit être interrompu si les patients développent une combinaison de symptômes pouvant inclure une hyperthermie, une rigidité, des myoclonies, une instabilité autonome avec des fluctuations rapides possibles des signes vitaux, des changements d'état mental, y compris la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma et un soutien un traitement symptomatique doit être instauré (voir SURDOSAGE).

Populations particulières

Grossesse, travail et accouchement

Comme aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte, TEVA-BUPROPION XL ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

Exposition au cours du premier trimestre

D'après des données issues de registres de grossesses, l'exposition de la mère au bupropion au cours du premier trimestre a été associée à des malformations congénitales, notamment d'ordre cardiovasculaire (p. ex. communications interventriculaires et interauriculaires). Un traitement par du bupropion ne devrait être entrepris chez une femme enceinte ou qui prévoit le devenir que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Exposition au cours du troisième trimestre

Des rapports obtenus dans le cadre de la surveillance après commercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés aux inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine

(ISRS) ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont subi des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et un gavage. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. On a rapporté les observations cliniques suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité et pleurs incessants. La fréquence de ces symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Ces observations sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération ou encore possiblement avec un syndrome de sevrage du médicament. Le médecin qui prescrit TEVA-BUPROPION XL à une femme au troisième trimestre de sa grossesse devra évaluer avec attention les risques et les bienfaits potentiels du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Allaitement

À l'instar de nombreux médicaments, le bupropion et ses métabolites passent dans le lait humain. Vu la possibilité d'effets indésirables graves provoqués par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez le nourrisson, il faut décider soit d'interrompre l'allaitement ou de cesser le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (< 18 ans)

TEVA-BUPRIOPION XL n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION; INDICATIONS, Enfants et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées

Des quelque 6 000 patients ayant participé aux essais cliniques sur le bupropion en comprimés à libération prolongée (études sur la dépression et l'abandon du 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.

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

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 atteints d'une insuffisance rénale. Par conséquent, comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique et Insuffisance rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les renseignements sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES sont fondés sur les données des essais cliniques effectués sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, pour administration une fois par jour pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) et de la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure. Les renseignements sur les effets indésirables supplémentaires liés à la préparation de bupropion à libération prolongée ainsi qu'à la préparation de bupropion à libération immédiate sont donnés dans une sous-section distincte (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant la mise au point et la période post-commercialisation du bupropion pour d'autres préparations ou indications).

Fréquence des effets indésirables couramment observés lors des essais cliniques contrôlés

Trouble dépressif majeur

Les effets indésirables le plus fréquemment survenus durant les essais cliniques portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion dans le TDM (fréquence d'au moins 5 % vs le placebo) comprenaient : bouche sèche, nausées, constipation, insomnie, étourdissements, anxiété, baisse de l'appétit.

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Les effets indésirables le plus fréquemment survenus durant les essais cliniques portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion dans la dépression saisonnière (fréquence d'au moins 5 % vs le placebo) comprenaient : bouche sèche, nausées, constipation, flatulence, céphalées, étourdissements, insomnie, anxiété, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et sinusite.

Effets indésirables entraînant la cessation du traitement

Trouble dépressif majeur

Lors d'études contrôlées par placebo chez des sujets dépressifs (411 patients recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et 412 recevant un placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 6 % des patients du groupe ayant reçu les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et chez 3 % des patients

du groupe placebo. La fréquence de tous les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion était de moins de 1 %.

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, 9 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et 5 % des patients ayant reçu un placebo ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables dans ces études qui ont conduit à l'abandon chez au moins 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et à un taux plus élevé que le placebo étaient l'insomnie (2 % vs < 1 %) et les céphalées (1 % vs < 1 %).

Études prospectives portant sur le trouble dépressif majeur et visant à évaluer les effets indésirables sur la fonction sexuelle

Utilisant des protocoles identiques, les études AK130926 et AK130927 avaient la dysfonction orgasmique comme principal critère d'évaluation, en plus du score obtenu sur l'échelle HAMD-17. Ces études ont comparé les effets des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, d'un placebo et d'un médicament de la classe des ISRS comme témoin positif auprès d'un échantillon de patients qui souffraient de dépression et avaient au départ une fonction orgasmique normale. La dysfonction orgasmique, définie par le retard et (ou) l'absence d'orgasme, était basée sur un questionnaire du chercheur administré aux semaines 0, 2, 4, 6 et 8 de l'étude.

Dans chacune des deux études, AK130926 et AK130927, le pourcentage de sujets présentant une dysfonction orgasmique dans les groupes prenant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (16 % et 13 %) n'était pas significativement différent des groupes recevant le placebo (8 % et 11 %). Statistiquement, les taux observés dans les groupes recevant le placebo et dans ceux recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion étaient significativement plus faibles par rapport aux groupes témoins positifs recevant un ISRS (29 % et 32 %).

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Trouble dépressif majeur (TDM)

Le tableau 1 contient la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 1 % ou plus chez les patients ayant pris part aux essais contrôlés par placebo et qui étaient plus fréquents dans le groupe des patients ayant reçu les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion que dans le groupe placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés selon la terminologie du MedDRA (les effets indésirables liés au fonctionnement sexuel qui se sont produits durant le traitement ont été évalués au moyen

de critères spécifiques d'évaluation dans deux études contrôlées par placebo; voir EFFETS INDÉSIRABLES, Études prospectives portant sur le trouble dépressif majeur et visant à évaluer les effets indésirables sur la fonction sexuelle).

Tableau 1 : Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur le TDM
Événements indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients
prenant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (avec une fréquence supérieure à
celle du groupe placebo)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo n = 412	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion n = 411
Troubles cardiaques	Palpitations	10 (2 %)	13 (3 %)
Troubles de l'oreille	Acouphène	3 (< 1 %)	11 (3 %)
Troubles oculaires	Vision brouillée	4 (< 1 %)	8 (2 %)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	42 (10 %)	63 (15 %)
	Bouche sèche	38 (9 %)	79 (19 %)
	Constipation	27 (7 %)	41 (10 %)
	Douleur abdominale supérieure	7 (2 %)	17 (4 %)
	Vomissements	8 (2 %)	10 (2 %)
	Douleur abdominale	5 (1 %)	6 (1 %)
Troubles généraux	Sentiment d'agitation	6 (1 %)	9 (2 %)
	Pyrexie	4 (< 1 %)	5 (1 %)
	Douleur thoracique	2 (< 1 %)	5 (1 %)
	Malaise thoracique	0	5 (1 %)
Infections et infestations	Rhinopharyngite	11 (3 %)	16 (4 %)
	Influenza	6 (1 %)	8 (2 %)
Investigations	Perte de poids	1 (< 1 %)	8 (2 %)
	Augmentation de la fréquence cardiaque	0	6 (1 %)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Baisse de l'appétit	14 (3 %)	19 (5 %)
Troubles musculosquelettiques	Myalgie	7 (2 %)	10 (2 %)
Troubles du système nerveux	Étourdissements	15 (4 %)	32 (8 %)
	Tremblements	4 (< 1 %)	17 (4 %)
	Dysgueusie	2 (< 1 %)	12 (3 %)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo n = 412	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion n = 411
Troubles psychiatriques	Insomnie	17 (4 %)	40 (10 %)
	Irritabilité	16 (4 %)	17 (4 %)
	Anxiété	8 (2 %)	21 (5 %)
	Agitation	8 (2 %)	11 (3 %)
	Insomnie d'endormissement	4 (< 1 %)	5 (1 %)
	Insomnie du milieu de la nuit	3 (< 1 %)	5 (1 %)
	Attaques de panique	1 (< 1 %)	5 (1 %)
Troubles respiratoires	Toux	6 (1 %)	10 (2 %)
Tissus cutanés et sous-cutanés	Hyperhidrose	5 (1 %)	9 (2 %)
	Éruption cutanée	5 (1 %)	11 (3 %)
	Prurit	5 (1 %)	6 (1 %)
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur	2 (< 1 %)	5 (1 %)
	Hypertension	3 (< 1 %)	5 (1 %)

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Le tableau 2 énumère les effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 1 % ou plus et qui ont été plus fréquents dans le groupe des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion que dans le groupe placebo, chez les patients participant à des essais cliniques contrôlés par placebo.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur la dépression saisonnière

Événements indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients prenant des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (avec une fréquence supérieure à celle du groupe placebo)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo n = 511	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion n = 537
Troubles gastro-intestinaux	Bouche sèche	79 (15 %)	137 (26 %)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo n = 511	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion n = 537
	Nausées	39 (8 %)	68 (13 %)
	Constipation	10 (2 %)	47 (9 %)
	Flatulences	17 (3 %)	30 (6 %)
	Douleur abdominale	2 (< 1 %)	11 (2 %)
	Maux de dents	5 (< 1 %)	8 (1 %)
Troubles vasculaires	Hypertension	0	10 (2 %)
	Bouffées de chaleur	1 (< 1 %)	7 (1 %)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Baisse de l'appétit	6 (1 %)	20 (4 %)
Troubles respiratoires	Toux	16 (3 %)	21 (4 %)
	Dyspnée	2 (< 1 %)	8 (1 %)
Troubles du système nerveux	Céphalées	138 (27 %)	182 (34 %)
	Étourdissements	23 (5 %)	31 (6 %)
	Tremblements	6 (1 %)	18 (3 %)
	Dysgueusie	3 (< 1 %)	8 (1 %)
	Trouble de la mémoire	0	6 (1 %)
Troubles généraux	Sentiment d'agitation	8 (2 %)	17 (3 %)
	Soif	3 (< 1 %)	6 (1 %)
	Douleur thoracique	2 (< 1 %)	6 (1 %)
Troubles psychiatriques	Insomnie	58 (11 %)	84 (16 %)
	Anxiété	22 (4 %)	28 (5 %)
	Insomnie du milieu de la nuit	7 (1 %)	12 (2 %)
	Rêves anormaux	5 (< 1 %)	11 (2 %)
	Agitation	4 (< 1 %)	11 (2 %)
	Insomnie d'endormissement	3 (< 1 %)	11 (2 %)
	Troubles de l'attention	4 (< 1 %)	7 (1 %)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo n = 511	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion n = 537
Infections et infestations	Rhinopharyngite	62 (12 %)	71 (13 %)
	Infections des voies respiratoires supérieures	43 (8 %)	47 (9 %)
	Sinusite	20 (4 %)	27 (5 %)
	Infections des voies urinaires	5 (< 1 %)	8 (1 %)
	Pharyngite streptococcale	3 (< 1 %)	6 (1 %)
Tissus cutanés et sous-cutanés	Éruption cutanée	11 (2 %)	14 (3 %)
	Acné	1 (< 1 %)	8 (1 %)
	Prurit	4 (< 1 %)	7 (1 %)
	Urticaire	0	7 (1 %)
Troubles musculosquelettiques	Myalgie	11 (2 %)	14 (3 %)
	Douleur aux extrémités	10 (2 %)	14 (3 %)
	Crampes musculaires	1 (< 1 %)	7 (1 %)
Troubles de l'oreille	Acouphène	3 (< 1 %)	18 (3 %)
Troubles reproductifs	Dysménorrhée	2 (< 1 %)	11 (2 %)
Troubles oculaires	Vue brouillée	3 (< 1 %)	7 (1 %)

Effets indésirables peu courants signalés au cours des essais cliniques avec des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence de moins de 1 % dans trois essais cliniques regroupés portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion dans le TDM et trois essais cliniques regroupés portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion dans la dépression saisonnière. On ignore jusqu'à quel point ces effets peuvent être associés aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Lymphadénopathie, anémie.

Troubles cardiovasculaires : Flutter auriculaire, tachycardie, tachycardie supraventriculaire.

Troubles de l'oreille : Douleur à l'oreille, mal des transports, vertige, hyperacousie.

Troubles oculaires : Prurit oculaire, conjonctivite, douleur oculaire, kératoconjonctivite sèche, dacryosténose acquise, diminution lacrymale, augmentation lacrymale, photophobie, corps flottants.

Troubles gastro-intestinaux : Selles molles, mal d'estomac, reflux gastro-œsophagien, selles fréquentes, malaise gastro-intestinal, douleur abdominale inférieure, éructation, gastrite, mauvaise haleine, irritation gastrique, hyperacidité, hypo-esthésie orale, lèvres sèches, pancréatite, distension abdominale, intoxication alimentaire, urgence de déféquer, ulcère duodéal hémorragique, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, gingivite, selles peu fréquentes, ulcères de la bouche, douleur orale.

Troubles généraux et liés au site d'administration : Douleur, œdème périphérique, asthénie, sentiment d'anormalité, avoir chaud, symptômes pseudogrippaux, soif, augmentation de l'énergie, faim, malaise, frissons, soupirs respiratoires, augmentation de l'énergie, sensation de froid, troubles de la cicatrisation, douleur au point d'injection, tolérance à la température.

Troubles du système immunitaire : Allergie saisonnière, hypersensibilité au médicament, allergie au latex, hypersensibilité, allergies alimentaires.

Infections et infestations : Bronchite, infection fongique, infection de l'oreille, gastro-entérite, vaginite bactérienne, cystite, zona, pharyngite, mycose vaginale, infection de plaie, conjonctivite infectieuse, caries dentaires, infection à herpès virus, orgelet, infection localisée, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires, rhinite, infection dentaire, laryngite, abcès dentaire, pneumonie, folliculite, gastrite virale, hépatite C, infection de la prostate, pied d'athlète, amygdalite.

Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : contusion, entorse articulaire, claquage, lacérations de la peau, excoriation, douleur à la suite d'une intervention, blessure à un membre, coup de soleil, surdosage accidentel, piqûres ou morsures d'arthropodes, fractures des os faciaux, blessure à la bouche, blessure des tissus mous, fracture du poignet, blessure au dos, blessure aux articulations, épicondylite, commotion, chute, égratignure d'animal, lacération, fracture des membres inférieurs.

Investigations : Augmentation de la tension artérielle, gain de poids, irrégularités du pouls.

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : Anorexie, envie de nourriture, augmentation de l'appétit, déshydratation, hypercholestérolémie.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Raideur musculaire, douleur au cou, contractions musculaires, douleur à la mâchoire, raideur musculosquelettique, spasmes musculaires, sensation de lourdeur, tendinite, douleur thoracique, douleur musculosquelettique, bursite, douleur aux flancs, raideur articulaire, enflure articulaire, faiblesses musculaires, douleur thoracique musculosquelettique, ostéoporose, troubles tendineux.

Néoplasmes (bénin, malin incluant kystes et polypes) : carcinome basocellulaire, kyste, cancer du sein.

Troubles du système nerveux : Amnésie, diminution du degré de conscience, troubles de l'attention, dyslexie, céphalée due à la sinusite, hypersomnie, hypo-esthésie, léthargie, migraine, contractions musculaires involontaires, myoclonie, paresthésie, paresthésie orale, parosmie, sédation, céphalée de tension, hyperactivité psychomotrice, somnolence, syndrome du tunnel carpien, compression nerveuse, troubles sensoriels, hypotonie, sciatalgie.

Troubles psychiatriques : Agression, affect labile, colère, bruxisme, état confus, pleurs, dépersonnalisation, humeur dépressive, symptômes dépressifs, troubles du désir sexuel, réveil précoce, humeur euphorique, sentiment de désespoir, sentiments de dévalorisation, hallucinations, hallucinations auditives, changements de l'humeur, sautes d'humeur, nervosité, orgasme anormal, paranoïa, troubles du sommeil, tension, pensées anormales, trichotillomanie, baisse de libido, cauchemars, agitation, réactions de panique, désorientation, hostilité, agitation psychomotrice, symptômes de stress, apathie, délire, changements d'humeur, persévération, somnambulisme, comportement d'évitement social.

Troubles rénaux et urinaires : Urgence urinaire, douleur uréthrale, dysurie, vessie hypertonique, troubles de la miction, polyurie, douleur rénale, incontinence urinaire.

Troubles de l'appareil génital et des seins : Métrorragie, menstruations irrégulières, aménorrhée, rash génital, syndrome prémenstruel, dysfonction érectile, troubles menstruels, douleur aux seins, douleur testiculaire, microcalcification des seins, hypertrophie des seins, douleurs aux mamelons, kyste de l'ovaire, hémorragie vaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Asthme, dyspnée, épistaxis, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, congestion des voies respiratoires, rhinorrhée, troubles des sinus, éternuements, irritation de la gorge, troubles des cordes vocales, bâillements, douleur sinusale, hyperventilation, ronflements, sécheresse nasale, douleur pleurétique, congestion pulmonaire, sifflement.

Troubles cutanés et sous-cutanés : Alopécie, sueurs froides, kyste dermique, peau sèche, tendance accrue aux ecchymoses, sueurs nocturnes, réactions de photosensibilité, rash érythémateux, irritation de la peau, urticaire, eczéma, œdème facial, hypotrichose, prurit généralisé, enflure du visage, œdème péribuccal, dermatite allergique, rash pruritique, troubles des glandes sébacées.

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices, froideur périphérique.

Effets indésirables observés durant la mise au point et la période post-commercialisation du bupropion pour d'autres préparations ou indications

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ci-après ont été signalés lors d'essais cliniques et après la commercialisation de la préparation de 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.

Convulsions

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez les patients qui ont fait une crise convulsive pendant un traitement par une préparation contenant du chlorhydrate de bupropion ne doivent pas reprendre le traitement par des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

À des doses de chlorhydrate de bupropion en comprimés à libération retardée allant jusqu'à 300 mg/jour, la fréquence de convulsions est d'environ 0,1 % (1 sur 1 000) et augmente à environ 0,4 % (4 sur 1 000) à la dose de 400 mg/jour. Les données pour le bupropion à libération immédiate ont révélé une fréquence de convulsions d'environ 0,4 % (soit 13 sujets sur 3 200 soumis à un suivi prospectif) chez les patients traités à des doses de 225 à 450 mg/jour. D'autres données accumulées portant sur la formulation de bupropion à libération immédiate laissent croire que la fréquence estimative des convulsions augmente de presque 10 fois entre 450 et 600 mg/jour. Une dose de 600 mg représente deux fois la dose pour adultes de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion. Cette augmentation disproportionnée de la fréquence des convulsions avec l'accroissement de la dose commande la prudence dans le choix de la dose.

Effets indésirables entraînant la cessation du traitement avec d'autres préparations

Lors d'études contrôlées par placebo chez des sujets dépressifs (987 patients recevant des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée, 385 recevant le placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 7 % des patients du groupe recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée et chez 3 % du groupe placebo. Les effets ayant le plus souvent conduit à la cessation du traitement comprenaient des troubles du système nerveux (2,2 %), principalement l'agitation, l'anxiété et l'insomnie; des affections cutanées (1,9 %), surtout des éruptions, le prurit et l'urticaire; des malaises généraux (1,0 %), principalement des céphalées; et des troubles digestifs (1,0 %), surtout des nausées. Deux patients du groupe recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ont cessé le traitement par suite d'hallucinations (auditives ou visuelles). Dans ces études, les taux de cessation prématurée du traitement en raison d'un effet indésirable étaient fonction de la dose.

Effets indésirables se produisant à une fréquence d'au moins 1 % parmi les patients recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée lors d'études contrôlées par placebo

Le tableau 3 énumère les effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 1 % ou plus et qui ont été plus fréquents que dans le groupe placebo, chez les patients participant à des essais cliniques contrôlés par placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon un dictionnaire basé sur COSTART.

TABLEAU 3 : EFFETS INDÉSIRABLES (%)

Effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence d’au moins 1 % dans tous les groupes de patients ayant reçu les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée (BUP SR) lors des études 203, 205 et 212

Système	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI PBO (n = 385)
Organisme (ensemble)	Asthénie	1,8	1,6	1,6
	Syndrome grippal	6,2	2,4	3,1
	Céphalées	27,5	26,9	23,4
	Infection	4,7	7,5	6,5
	Blessures accidentelles	1,8	1,8	1,8
	Douleur	1,3	2,4	2,1
	Douleur abdominale	3,9	3,5	1,6
	Douleur au dos	1,8	4,5	3,1
	Douleur thoracique	1	2,9	0,8
	Douleur au cou	1,3	2	1,3
Cardiovasculaire	Bouffées de chaleur	1,3	1	0,8
	Migraine	0,8	1,4	1
	Palpitations	2,9	2	1,6
	Tachycardie	1,6	0,6	0,5
Digestif	Anorexie	3,1	4,5	1,6
	Constipation	6,5	10,8	6,8
	Diarrhée	3,9	5,9	5,7
	Sécheresse buccale	13,1	16,5	7
	Dyspepsie	4,2	4,7	4,4
	Flatulences	1,8	3,1	2,1
	Nausées	10,7	12,6	7,5
	Vomissements	1,8	3,9	1,6
Musculosquelettique	Arthralgie	2,6	0,8	0,5
	Crampes aux jambes	1	0,2	0,5
	Myalgie	1,6	3,3	2,9
	Secousses musculaires	0,8	1	0,3
Système nerveux	Agitation	1,6	3,5	1,8
	Anxiété	4,5	4,3	3,1
	Stimulation du SNC	0	1,2	0,5
	Étourdissement	7,1	8,6	5,5

Système	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI PBO (n = 385)
	Hypertonie	1	1,2	0,5
	Insomnie	7,9	11,4	6,5
	Irritabilité	2,4	3,9	1,6
	Réduction de la libido	1	0,6	0,5
	Nervosité	4,5	4,1	2,6
	Somnolence	2,6	2,0	2,1
	Tremblements	3,1	6,1	0,8
Respiratoire	Pharyngite	1,3	2,9	1,8
	Rhinite	9,9	6,7	9,6
	Sinusite	1,6	2,4	2,1
Peau	Prurit	2,4	2,2	1,6
	Éruption cutanée	2,1	4,1	1,3
	Sueurs	2,4	5,1	1,6
	Urticaire	0,8	1,4	0
Organes des sens	Amblyopie	2,9	2,4	1,8
	Dysgueusie	1	1,4	0,3
	Acouphène	3,9	5,1	1,8
Urogénital	Infection des voies urinaires	1	1,8	0,3
	Pollakiurie	1,3	2,4	1,6

Lors d'une étude ouverte, non contrôlée portant sur les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée (traitement de la phase aiguë et poursuite du traitement), 11 % des patients (361 sur 3 100) ont cessé le traitement par suite d'un effet indésirable. Les effets indésirables conduisant à une cessation prématurée du traitement chez au moins 1 % des patients ont été les suivants : céphalées (1,1 %), nausées (1,0 %) et insomnie (1,0 %). Les effets indésirables conduisant à la cessation prématurée du traitement chez 0,5 à 1 % des patients ont été les suivants : anxiété (0,8 %), éruptions cutanées (0,8 %), agitation (0,7 %), irritabilité (0,5 %) et étourdissements (0,5 %). Chez les patients qui passèrent à la phase de poursuite du traitement après 8 semaines (n = 1 577), 6 (0,4 %) ont abandonné par suite d'alopécie. Comme cette étude était non contrôlée, il n'est pas possible d'évaluer, de façon fiable, le rapport de cause à effet entre ces événements et le traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée.

Les effets indésirables dont les fréquences sont fournies ci-dessous sont survenus lors d'essais cliniques portant sur 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 portant sur la dépression (n = 987) ou 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 de surveillance ouvert portant sur les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée (n = 3 100). Tous

les effets indésirables survenus au cours du traitement sont inclus, sauf ceux énumérés au tableau 3, ceux indiqués dans d'autres sections 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, et ceux qui étaient sans gravité et qui se sont produits chez moins de deux patients.

Les effets importants sur le plan clinique sont décrits aux rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie.

Les effets indésirables sont en outre classés par appareil ou système de l'organisme et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence, 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 surviennent 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 aux comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée.

Organisme (en général) — Peu fréquents : frissons, œdème du visage, douleur thoracique musculosquelettique et photosensibilité. Rare : malaise.

Système cardiovasculaire — Peu fréquents : hypotension orthostatique, accident vasculaire cérébral et vasodilatation. Rare : syncope. Ont également été observés : bloc AV complet, extrasystoles, hypotension, hypertension artérielle (parfois grave, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires), infarctus du myocarde, phlébite et embolie pulmonaire.

Appareil digestif — Peu fréquents : anomalie de la fonction hépatique, bruxisme, reflux gastrique, gingivite, glossite, augmentation de la salivation, ictère, ulcères buccaux, stomatite et soif. Rare : œdème de la langue. Ont également été observés : colite, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hépatite, perforation intestinale, lésions hépatiques, pancréatite et ulcère d'estomac.

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 et œdème périphérique. Très rare : hyponatrémie. A également été observé : glycosurie.

Appareil locomoteur — Ont également été observés : arthrite, rigidité musculaire/fièvre/rhabdomyolyse et faiblesse musculaire.

Système nerveux — Peu fréquents : anomalies de la coordination, dépersonnalisation, dysphorie, labilité émotionnelle, hostilité, hyperkinésie, hypoesthésie, idéation suicidaire et vertige. Rares : amnésie, ataxie, déréalisation et hypomanie. Ont également été observés : anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG), akinésie, aphasie, coma, délire, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, syndrome extrapyramidal, hallucinations, hypokinésie, augmentation de la libido, réaction maniaque, névralgie, neuropathie, réaction paranoïde et mise en évidence d'une dyskinésie tardive.

Appareil respiratoire — Rares : bronchospasme/dyspnée. Ont également été observés : pneumonie et épistaxis.

Peau/Hypersensibilité — Rare : éruption maculopapuleuse. Ont également été observés : alopecie, hirsutisme, œdème de Quincke, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson. L'arthralgie, la myalgie et la fièvre ont également été signalées en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux de la maladie sérique.

Organes des sens — Peu fréquents : anomalies de l'accommodation et sécheresse oculaire. Ont également été observés : surdité, diplopie et mydriase.

Appareil urogénital — Peu fréquents : impuissance, polyurie, trouble de la prostate. Ont également été observés : éjaculation anormale, cystite, dyspareunie, dysurie, gynécomastie, ménopause, érection douloureuse, salpingite, incontinence urinaire, rétention urinaire et vaginite.

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, les patients qui ont fait une crise convulsive durant un traitement par une préparation contenant du chlorhydrate de bupropion ne doivent pas reprendre le traitement par le chlorhydrate de bupropion en **comprimés à libération prolongée** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre TEVA-BUPROPION XL et les médicaments qui influent sur l'isoenzyme CYP2B6 (p. ex. orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine et clopidogrel). 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 des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels ils sont administrés.

Après l'administration de 100 mg de bupropion 3 fois par jour pendant 14 jours à 8 patients en bonne santé de sexe masculin, aucune preuve de l'induction de son propre métabolisme n'a pu être observée.

Comme le bupropion est fortement métabolisé, l'administration concomitante d'autres médicaments peut modifier son activité clinique. Certains médicaments peuvent notamment stimuler le métabolisme du bupropion (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, ritonavir et éfavirenz).

Interactions médicamenteuses

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6

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

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

Tamoxifène

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

Citalopram

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

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

Contre-indication de la coadministration de thioridazine

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

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

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Des études effectuées sur les animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par un IMAO, la phénelzine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Cimétidine

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

Lamotrigine

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

Lévodopa et amantadine

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

Clopidogrel et ticlopidine

On a démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent l'hydroxylation du bupropion catalysée par la CYP2B6. En moyenne, on a noté une réduction de l'aire sous la courbe concentration plasmatique — temps (ASC) de l'hydroxybupropion de 52 % avec le clopidogrel et de 84 % avec la ticlopidine. L'ASC du bupropion a augmenté de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec la ticlopidine. Par conséquent, l'administration concomitante de bupropion et du clopidogrel ou de la ticlopidine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bupropion et une réduction des concentrations d'hydroxybupropion. Cela pourrait diminuer l'efficacité du bupropion et pourrait également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la concentration du bupropion, comme les convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, convulsions). Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose du bupropion chez les patients prenant du clopidogrel ou de la ticlopidine.

Digoxine :

L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut réduire les taux de digoxine. Un rapport clinique suggère que lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) réduit 1,6 fois l'ASC_{0 à 24 h} de la digoxine et

augmente la clairance rénale 1,8 fois chez des volontaires en bonne santé. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'administration concomitante de TEVA-BUPROPION XL et de digoxine est nécessaire.

Coadministration de TEVA-BUPROPION XL et de médicaments qui prédisposent aux crises convulsives

On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante de comprimés TEVA-BUPROPION XL et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex. antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes administrés par voie générale; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On aura recours à de faibles doses initiales et à une augmentation graduelle de la dose, le cas échéant.

Autres médicaments agissant sur le SNC

Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été évalué systématiquement. Par conséquent, la coadministration de TEVA-BUPROPION XL et de ces médicaments doit être envisagée avec prudence.

Interaction avec la nicotine par voie transdermique

Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires.

Interactions avec l'alcool

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Trouble dépressif majeur

La dose initiale de TEVA-BUPROPION XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour, le matin. On peut augmenter la dose de TEVA-BUPROPION XL à la dose maximale de 300 mg/jour dès la première semaine après le début du traitement. La dose de TEVA-BUPROPION XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg/jour, administrée

une fois par jour, le matin. On peut réduire la dose ou la maintenir à 150 mg/jour, si le patient ne peut tolérer la dose de 300 mg/jour.

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

TEVA-BUPROPION XL devrait être instauré à l'automne avant l'apparition des symptômes dépressifs. Le traitement devrait se poursuivre durant l'hiver et être diminué graduellement puis cessé tôt au printemps. Le début et la durée du traitement devraient être individualisés en fonction des antécédents d'épisodes saisonniers de dépression majeure de chaque patient. Les patients dont les épisodes saisonniers de dépression sont peu fréquents ou ne sont pas associés à d'importantes déficiences ne devraient généralement pas être traités de façon prophylactique.

La dose initiale de TEVA-BUPROPION XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour, le matin. On peut augmenter la dose de TEVA-BUPROPION XL à la dose maximale de 300 mg/jour après une semaine. La dose de TEVA-BUPROPION XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg/jour, administrée une fois par jour, le matin. On peut réduire la dose ou la maintenir à 150 mg/jour, si le patient ne peut tolérer la dose de 300 mg/jour. Pour les patients prenant 300 mg/jour durant l'automne et l'hiver, on devrait réduire la dose à 150 mg/jour deux semaines avant de cesser le traitement.

Des doses de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion supérieures à 300 mg/jour n'ont pas été étudiées pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure.

Dose oubliée

On devrait prendre TEVA-BUPROPION XL 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.

Administration

On doit conseiller aux patients d'avaler les comprimés TEVA-BUPROPION XL entiers avec un liquide et de NE PAS les mâcher, les fractionner, les écraser, ni de les altérer d'une manière ou d'une autre pouvant modifier la vitesse de libération du bupropion.

Pour substituer TEVA-BUPROPION XL à une autre préparation de chlorhydrate de bupropion en comprimés à libération prolongée, il convient de prescrire au patient la même dose quotidienne totale si cela est possible (p. ex. 300 mg de TEVA-BUPROPION XL une fois par jour peut remplacer 150 mg de chlorhydrate de bupropion en comprimés à libération prolongée deux fois par jour). TEVA-BUPROPION XL ne doit jamais être pris en association avec d'autres médicaments contenant du bupropion.

Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés aux comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération tard durant le troisième trimestre ont manifesté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et le gavage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Lors du traitement par TEVA-BUPROPION XL d'une femme au troisième trimestre de sa grossesse, le médecin doit évaluer

avec attention les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement. Le médecin peut envisager la réduction progressive de la dose de TEVA-BUPROPION XL durant le troisième trimestre.

Personnes âgées ou patients affaiblis

Il n'existe aucun essai pharmacocinétique ou thérapeutique ayant étudié systématiquement les doses nécessaires chez les patients âgés ou affaiblis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme, chez ces patients, la clairance du bupropion et de ses métabolites peut être réduite et (ou) la sensibilité aux effets indésirables des psychotropes augmentée, le traitement par TEVA-BUPROPION XL devrait être institué à la plus faible dose recommandée (150 mg/jour).

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par TEVA-BUPROPION XL devrait être institué à la plus faible dose recommandée. 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 les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance grave : Étant donné les risques associés aux pics plasmatiques de bupropion et à l'accumulation du médicament, TEVA-BUPROPION XL n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, si jamais un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dose ne doit pas dépasser 150 mg par jour ou 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale

TEVA-BUPROPION XL doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Enfants :

TEVA-BUPROPION XL n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

SURDOSAGE

Surdosage chez l'humain

En plus des événements signalés dans la section *Effets indésirables*, le surdosage a entraîné des symptômes comprenant la somnolence, la perte de conscience, un état de mal épileptique et des changements à l'ECG comme des troubles de la conduction (incluant l'allongement du complexe QRS) ou des arythmies; des cas de décès ont été signalés. Une prolongation de l'intervalle QTc a également été observée, mais celle-ci était généralement associée à un allongement du complexe QRS et à une augmentation de la fréquence cardiaque. Aucun surdosage ne s'est produit au cours des essais cliniques portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion. Trois cas de surdosage avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3 000 mg de chlorhydrate de bupropion en comprimés à libération retardée a vomi rapidement après le surdosage; sa vue était brouillée et il a eu des étourdissements. Un autre patient s'est senti confus, nauséux, léthargique et agité et est entré en convulsions après avoir avalé une « poignée » de comprimés. Le troisième sujet, ayant ingéré 3 600 mg de chlorhydrate de bupropion en comprimés à libération retardée et une bouteille de vin, a eu des nausées, des hallucinations visuelles et était « étourdi ». Il n'y a pas eu de séquelles dans les trois cas.

Les autres données contenues dans cette section reposent sur l'expérience clinique de surdosage avec le bupropion à libération immédiate. Treize cas de surdosage se sont produits au cours des essais cliniques. Douze sujets ont ingéré de 850 à 4 200 mg et se sont rétablis sans séquelles importantes. Un patient ayant ingéré 9 000 mg de chlorhydrate de bupropion en comprimés et 300 mg de tranlycypromine a subi une crise de grand mal et s'est rétabli sans séquelles.

Depuis leur commercialisation, on a rapporté des surdosages allant jusqu'à 17 500 mg avec les comprimés à libération immédiate de chlorhydrate de bupropion et jusqu'à 10 500 mg avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion. Des convulsions sont survenues dans à peu près le tiers des cas. D'autres réactions graves observées avec des doses excessives de comprimés de chlorhydrate de bupropion ou de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion seul comprenaient : hallucinations, perte de connaissance, arrêt respiratoire, amnésie et tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage polymédicamenteux impliquant des comprimés de chlorhydrate de bupropion ou des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, on a noté les symptômes suivants : fièvre, rigidité musculaire, rhabdomyolyse, hypotension, stupeur, coma, insuffisance respiratoire, délire et œdème cérébral.

Bien que la plupart des patients se soient remis sans séquelles, de rares décès liés au surdosage de comprimés de chlorhydrate de bupropion seul ont été signalés chez des patients qui avaient ingéré des doses importantes de chlorhydrate de bupropion en comprimés. Des convulsions multiples incontrôlables, une bradycardie, une défaillance cardiaque et un arrêt cardiaque précédant le décès ont été signalés.

La toxicité de la sérotonine, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été rapportée avec le bupropion en association avec un surdosage. Ces cas comprennent l'administration chronique à des doses suprathérapeutiques (doses juste au-dessus de la dose quotidienne maximale recommandée, par exemple 600 à 800 mg). Le traitement par TEVA-BUPROPION XL doit être interrompu si les patients développent une combinaison de symptômes pouvant inclure une hyperthermie, une rigidité, des myoclonies, une instabilité autonome avec des fluctuations rapides possibles des signes vitaux, des changements d'état mental, y compris la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma et un soutien un traitement symptomatique doit être instauré.

Traitement du surdosage

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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 d'un surdosage de bupropion, on ne dispose d'aucune donnée quant au recours à une diurèse forcée, à la dialyse, à l'hémoperfusion ou à l'exsanguino-transfusion. On ne connaît aucun antidote propre au bupropion.

Étant donné que TEVA-BUPROPION XL est associé à un risque de crises convulsives lié à la dose, on doit envisager l'hospitalisation si un surdosage est soupçonné. 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 agréés, consulter le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) est un antidépresseur de la classe des aminocétone. Il n'est pas chimiquement apparenté aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques, aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ni à d'autres

antidépresseurs connus. Sa structure ressemble de très près à celle du diéthylpropion; il est apparenté aux phényléthylamines.

Mode d'action

Le mécanisme par lequel le bupropion exerce son action antidépressive est inconnu, mais on présume que cette action est de nature noradrénergique (et peut-être dopaminergique), plutôt que de nature sérotoninergique. D'après les études précliniques, le bupropion bloque le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine. Son principal métabolite, l'hydroxybupropion, qui existe chez l'homme à des taux sanguins de 10 à 20 fois plus élevés que le bupropion, ne bloque que le recaptage de la noradrénaline.

L'action non sérotoninergique du bupropion contribue probablement à son profil d'effets indésirables distinct qui inclut de faibles taux de dysfonction sexuelle et de somnolence (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Pharmacodynamie

In vitro, le bupropion et ses principaux métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs β -adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT_{1A}, de la glycine et de l'adénosine, et ils constituent seulement de faibles bloqueurs des récepteurs α -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs α_2 adrénergiques, sérotoninergiques, 5-HT₂ et cholinergiques muscariniques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites ne bloquent pas l'activité des monoamines-oxydases A et B. Le bupropion et ses principaux métabolites ne présentent aucune affinité significative pour le système du transport de la 5-HT.

Pharmacocinétique

Absorption

Le bupropion n'a pas été administré à l'humain par voie intraveineuse. C'est la raison pour laquelle la biodisponibilité absolue des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez l'humain n'est pas encore déterminée. Chez le rat et le chien, les études ont révélé que la biodisponibilité du bupropion se situait entre 5 % et 20 %. Après administration orale de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée à des volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales du bupropion sont atteintes dans les 3 heures. Lors de deux essais à dose unique de 150 mg, les concentrations maximales (C_{max}) moyennes atteintes ont été de 91 et de 143 ng/mL. À l'état d'équilibre, la C_{max} moyenne est de 136 ng/mL après administration d'une dose de 150 mg toutes les 12 heures.

Lors d'une étude à dose unique, la prise d'aliments a augmenté la C_{max} du bupropion de 11 % et le degré d'absorption, tel qu'exprimé par l'aire sous la courbe concentration plasmatique — temps (ASC), de 17 %. Le temps moyen requis pour l'obtention du pic plasmatique (T_{max}) a été prolongé d'une heure. Cet effet ne revêt pas d'importance clinique.

Distribution

Les tests *in vitro* indiquent que le bupropion est lié dans une proportion de 84 % aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations atteignant 200 µg/mL. L'importance de la fixation protéique de l'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 (coefficient de variation de 20 %).

Métabolisme

Le bupropion est métabolisé dans des proportions considérables chez l'humain. On compte trois métabolites actifs du bupropion : l'hydroxybupropion et deux isomères aminoalcools, 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. Lors d'études précliniques pour prévoir l'action antidépressive, on a observé 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 la biotransformation du bupropion en hydroxybupropion est catalysée surtout par l'isoenzyme CYP2B6 et, dans une bien moindre proportion, par les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. On n'a pas observé de quantités détectables d'hydroxybupropion avec les isoenzymes CYP1A1 et CYP2D6. Les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ ne participent pas à la formation du thréohydrobupropion. Chez l'humain, après administration d'une dose unique de 150 mg de bupropion, le pic plasmatique de l'hydroxybupropion est atteint approximativement dans les 6 heures. À l'état d'équilibre, le pic plasmatique de l'hydroxybupropion est environ 10 fois celui de la molécule mère. L'ASC de l'hydroxybupropion, à l'état d'équilibre, est environ 17 fois supérieure à celle du bupropion. L'intervalle de temps avant l'atteinte du pic plasmatique des métabolites érythrohydrobupropion et thréohydrobupropion est similaire à celui observé dans le cas de l'hydroxybupropion, et les ASC constatées à l'état d'équilibre sont respectivement 1,5 et 7 fois supérieures à celle 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 CYP2B6. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par la CYP2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Élimination

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F) moyenne du bupropion (\pm % du CV) était de 135 L/h (\pm 20 %) et de 209 L/h (\pm 21 %). Après administration prolongée de 150 mg de chlorhydrate de bupropion en comprimés à

libération retardée 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 du bupropion a été d'environ 21 heures d'après une série d'essais. Lors d'une étude sur l'administration de doses multiples, les demi-vies des métabolites ont été estimées à 20 heures (25 %) pour l'hydroxybupropion, à 37 heures (35 %) pour le thréohydrobupropion et à 33 heures (30 %) pour l'érythrohydrobupropion. Les concentrations plasmatiques du bupropion et des métabolites à l'état d'équilibre sont atteintes respectivement dans les 5 et 8 jours. Après administration orale de 200 mg de ¹⁴C-bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

Populations et cas particuliers

Les facteurs ou les affections modifiant la capacité métabolique (comme une hépatopathie, l'insuffisance cardiaque congestive, l'âge, une médication concomitante, etc.) ou l'élimination pourraient avoir une influence sur le degré et la vitesse de l'accumulation des métabolites actifs du bupropion. L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être influencée par une insuffisance rénale ou hépatique parce que ces métabolites sont des composants modérément polaires et qu'ils sont probablement soumis à un autre métabolisme ou à une conjugaison dans le foie avant l'élimination urinaire.

Enfants

La pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez les personnes de moins de 18 ans n'a pas encore été établie.

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Race

L'influence de la race (asiatique, noire, caucasienne) sur la pharmacocinétique du bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération immédiate) a été évaluée en se basant sur les données regroupées et normalisées de la dose provenant de cinq études auprès de volontaires en bonne santé. La comparaison des valeurs pharmacocinétiques n'a détecté aucune différence importante entre les races par rapport à l'ASC ($p = 0,5564$) et la C_{\max} ($p = 0,8184$).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance 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 sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et huit témoins appariés en bonne santé. 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 en bonne santé (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 insuffisance hépatique ($n = 9$, insuffisance légère ou de stade A selon la classification de Child-Pugh; $n = 8$, insuffisance grave ou de stade C selon la classification de Child-Pugh) ainsi que huit témoins appariés en bonne santé. Dans le groupe présentant une insuffisance grave, la valeur d'ASC moyenne du bupropion était trois fois plus élevée que les valeurs témoins, la clairance moyenne étant réduite proportionnellement. 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 insuffisance 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 de 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 minimes.

Le traitement des patients souffrant d'une insuffisance hépatique devrait être institué à une dose réduite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effet du tabagisme

Lors d'une étude à dose unique, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative, entre les fumeurs et les non-fumeurs, dans la pharmacocinétique du bupropion ou de ses principaux métabolites.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Garder en lieu sûr hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

TEVA-BUPROPION XL en comprimés à libération prolongée est destiné à la voie orale et offert en comprimés de 150 mg et 300 mg dont voici la description :

TEVA-BUPROPION XL à 150 mg : comprimé blanc ou blanc cassé, rond, biconvexe et pelliculé dont un côté est vierge et l'autre côté porte les inscriptions « WPI » et « 3331 » à l'encre noire.

TEVA-BUPROPION XL à 300 mg : comprimé blanc ou blanc cassé, rond, biconvexe et pelliculé dont un côté est vierge et l'autre côté porte les inscriptions « WPI » et « 3332 » à l'encre noire.

Composition

Chaque comprimé contient : acide stéarique, cellulose microcristalline silicifiée et hydroxypropylcellulose.

La pellicule d'enrobage du comprimé contient : citrate d'éthyle, copolymère de l'acide méthacrylique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose et talc.

L'encre d'impression noire contient : alcool isopropylique, hypromellose, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

Conditionnement

Les comprimés TEVA-BUPROPION XL de 150 mg et de 300 mg sont offerts en flacons de PEHD de 90 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de bupropion

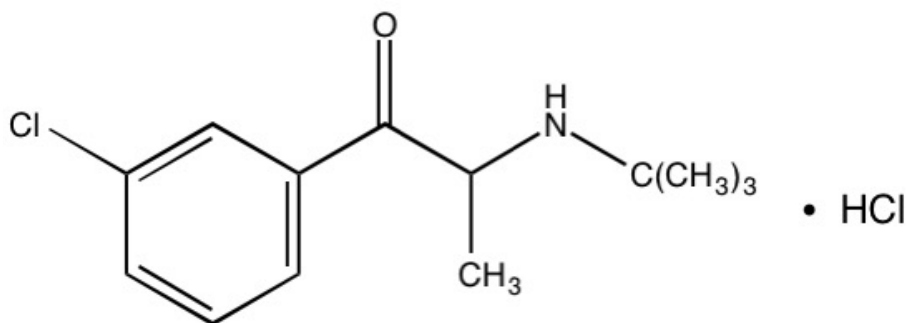
Noms chimiques : chlorhydrate de (±)-1-(3-chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-propanone

chlorhydrate de (±)-2-(*tert*-butylamino)-3'-chloropropiophénone

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

Masse moléculaire : 276,21 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée à double insu, à répartition aléatoire et portant sur deux traitements à dose unique (1 × 150 mg) administrés selon deux séquences et sur deux périodes a été effectuée chez 42 volontaires adultes en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence de TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Teva Canada Limitée) à celle de WELLBUTRIN® XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 40 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bupropion (1 × 150 mg de chlorhydrate de bupropion) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng•h/mL)	688,8 707,0 (22,7)	767,9 802,0 (29,1)	89,7	85,0 – 94,8
ASC _i (ng•h/mL)	728,7 747,4 (22,4)	809,5 844,0 (28,5)	90,1	85,3 – 95,1
C _{max} (ng/mL)	65,5 68,510 (29,2)	72,7 76,5 (32,2)	90,2	82,5 – 98,7
t _{max} § (h)	4,5 (3,0 – 7,5)	5,01 (3,0 – 7,0)		
t _{1/2} € (h)	20,7 (43,4)	20,4 (41,6)		

* TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Teva Canada Limitée).

† WELLBUTRIN® XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Une étude croisée à double insu, à répartition aléatoire et portant sur deux traitements à dose unique (1 × 150 mg) administrés selon deux séquences et sur deux périodes a été effectuée chez 36 volontaires adultes en bonne santé et non à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence de TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de

150 mg (Teva Canada Limitée) à celle de WELLBUTRIN[®] XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 34 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bupropion (1 × 150 mg de chlorhydrate de bupropion) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
---	--	--	--	--

Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng•h/mL)	934,6 964,3 (27,1)	953,6 983,4 (26,5)	98,2	94,6 – 101,9
ASC _i (ng•h/mL)	973,3 1 003,8 (26,8)	988,4 1 018,7 (26,2)	98,7	95,1 – 102,4
C _{max} (ng/mL)	77,8 80,7 (28,4)	76,7 78,6 (23,9)	101,5	95,0 – 108,3
t _{max} [§] (h)	5,5 (4,5 – 10,0)	6,0 (4,5 – 10,0)		
t _{1/2} [€] (h)	19,6 (38,7)	19,8 (35,4)		

* TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Teva Canada Limitée).

† WELLBUTRIN[®] XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 150 mg (Valeant Pharmaceuticals Canada).

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Une étude croisée à l'insu, à répartition aléatoire, portant sur trois traitements à dose unique (1 × 300 mg) administrés sur trois périodes a été effectuée chez 18 volontaires adultes en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence de TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Teva Canada Limitée) à celle de WELLBUTRIN[®] XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 18 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bupropion (1 × 300 mg de chlorhydrate de bupropion)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				

Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) ¹	Intervalle de confiance à 90 % ¹
ASC _t (ng•h/mL)	1 457,9 1 533,0 (34,1)	1 474,0 1 609,4 (41,17)	98,9	86,2 – 113,6
ASC _i (ng•h/mL)	1 504,9 1 578,9 (33,5)	1 526,3 1 664,8 (40,9)	98,5	85,9 – 113,1
C _{max} (ng/mL)	123,8 132,2 (36,2)	145,2 153,2 (34,9)	85,3	74,8 – 97,3
t _{max} [§] (h)	4,6 (20,2)	4,6 (19,2)		
t _{1/2} [§] (h)	21,5 (36,4)	21,7 (38,5)		

* TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Teva Canada Limitée).

† WELLBUTRIN[®] XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Une étude croisée à double insu, à répartition aléatoire et portant sur deux traitements à dose unique (1 × 300 mg) administrés selon deux séquences et sur deux périodes a été effectuée chez 24 volontaires adultes en bonne santé et non à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence de TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Teva Canada Limitée) à celle de WELLBUTRIN[®] XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada). Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 23 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p>Bupropion (1 × 300 mg) À partir des données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</p>
--

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng•h/mL)	1 670,2 1 718,5 (23,1)	1 699,3 1 761,5 (26,8)	98,5	95,4 – 101,6
ASC _i (ng•h/mL)	1 732,4 1 780,9 (22,8)	1762,0 1 828,3 (27,3)	98,5	95,6 – 101,5
C _{max} (ng/mL)	135,2 138,6 (22,6)	140,3 145,7 (28,2)	96,6	90,3 – 103,4
t _{max} § (h)	5,5 (4,5 – 10,0)	5,5 (4,5 – 10,0)		
t _{1/2} € (h)	27,6 (22,0)	27,4 (23,8)		

* TEVA-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Teva Canada Limitée).

† WELLBUTRIN® XL (chlorhydrate de bupropion) en comprimés à libération prolongée de 300 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue).

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Études d'innocuité et d'efficacité

TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Essai n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130926	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion : 300 à 450 mg/jour (450 mg a été pris en deux doses fractionnées : 300 mg le matin suivi, 8 heures plus tard, d'une dose de 150 mg), par voie orale	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : n = 135	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 18 à 65 ans	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 59/76

Essai n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
	Placebo Escitalopram	Escitalopram Placebo Période de traitement de 8 semaines	Placebo : n = 132	Placebo : 18 à 62 ans	Placebo : 56/76
AK130927	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles Placebo Escitalopram	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion : 300 à 450 mg/jour (450 mg a été pris en deux doses fractionnées : 300 mg le matin suivi, 8 heures plus tard, d'une dose de 150 mg), par voie orale Escitalopram : 10 à 20 mg/jour, une fois par jour, par voie orale Placebo Période de traitement de 8 semaines	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : n = 141 Placebo : n = 141	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 19 à 71 ans Placebo : 19 à 73 ans	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 56/85 Placebo : 53/88
AK130931	Multicentrique, à groupes parallèles, à double insu, répartition aléatoire Placebo	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion : 300 à 450 mg/jour (450 mg en tant que dose unique ou en deux doses fractionnées : 300 mg le matin suivi, 8 heures plus tard, d'une dose de 150 mg), par voie orale Placebo Période de traitement de 8 semaines	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : n = 135 Placebo : n = 139	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 20 à 68 ans Placebo : 19 à 69 ans	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 46/89 Placebo : 43/96

Les caractéristiques démographiques des trois groupes de traitement, ainsi que la population totale (des trois études), étaient comparables. La majorité des sujets ayant participé aux trois études étaient des femmes (61 %), de race blanche (71 %) et dont la moyenne d'âge était de 37 ans. Les trois groupes de traitement étaient également comparables quant au poids, à la taille et à l'IMC.

Résultats d'études

Résultats des essais AK130926 et AK130927

Puisque la méthodologie des essais AK130926 et AK130927 était identique, on a procédé à une analyse combinée des données.

Efficacité après 8 semaines (dernières observations rapportées – LOCF)

Lorsque l'on considère toutes les variables d'efficacité, les données combinées des études AK130926 et AK130927 montrent que l'efficacité dans le traitement du trouble dépressif majeur était constamment supérieure dans le groupe recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion que dans le groupe placebo. On a démontré une efficacité supérieure dans le groupe recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion par rapport au groupe placebo en ce qui a trait aux échelles HAMD, CGI, HAD et MEI après 8 semaines (LOCF et données observées) et après 4 semaines (LOCF). On a démontré une efficacité statistiquement supérieure dans le groupe recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion comparativement au groupe placebo dans l'analyse de la population en intention de traiter ainsi que dans le groupe ayant reçu la dose visée (300 mg/jour).

Résultats de l'essai AK130931

En ce qui concerne le principal critère d'évaluation, les sujets traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ont affiché une amélioration significative par rapport au placebo pour l'ensemble des symptômes dépressifs, mesurée par le changement moyen selon l'inventaire de symptomatologie dépressive rempli par le patient (IDS-SR; LOCF $p = 0,018$). Ils ont également présenté une amélioration significative dans les scores totaux du clinicien (IDS-C; LOCF $p < 0,001$) et la sous-échelle de l'IDS-SR portant sur le plaisir, l'énergie et l'intérêt (LOCF $p = 0,007$).

Le changement moyen du score IDS-SR à la semaine 8 (observé) était significativement plus marqué dans le groupe traité par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion que dans le groupe placebo (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion [moyenne] = -24,4; placebo = -19,3; $p = 0,005$)

PRÉVENTION DES ÉPISODES SAISONNIERS DE DÉPRESSION MAJEURE

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Essai n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130930	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 150 à 300 mg/jour par voie orale Traitement de 7 mois	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : n = 140 Placebo : n = 132	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 42,1 ans (19 à 71 ans) Placebo : 43,0 ans (22 à 68 ans)	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 35/105 Placebo : 37/95

AK130936	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 150 à 300 mg/jour par voie orale Traitement de 7 mois	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : n = 156 Placebo : n = 150	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 41,8 ans (20 à 78 ans) Placebo : 42,7 ans (22 à 78 ans)	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 53/103 Placebo : 46/104
100006	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 150 à 300 mg/jour par voie orale Traitement de 7 mois	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : n = 238 Placebo : n = 226	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 41,2 ans (19 à 69 ans) Placebo : 40,9 ans (18 à 70 ans)	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée : 74/164 Placebo : 68/158

Résultats des études AK130930, AK130936 et 100006

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients adultes en consultation externe ayant des antécédents de dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver (tel que défini par les critères du DSM-IV). Le traitement a été instauré avant l'apparition des symptômes à l'automne (septembre à novembre), puis cessé à la suite d'une réduction de la dose durant 2 semaines dès la première semaine du printemps (quatrième semaine de mars), pour un traitement total d'environ 4 à 6 mois chez la majorité des patients. Au début de l'étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à 150 mg une fois par jour durant 1 semaine, suivi d'une augmentation de la dose à 300 mg une fois par jour. Les patients qui, selon le chercheur, ne pouvaient ou ne pourraient probablement pas tolérer la dose de 300 mg une fois par jour, ont continué à prendre 150 mg une fois par jour ou sont revenus à cette dose. Les doses moyennes de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion dans les 3 études étaient de 257 à 280 mg/jour.

Dans les 3 études, le pourcentage de patients non déprimés à la fin du traitement était significativement plus élevé avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion qu'avec le placebo : 81,4 % vs 69,7 %, 87,2 % vs 78,7 % et 84,0 % vs 69,0 % pour les études 1, 2 et 3, respectivement, avec des pourcentages de patients non déprimés dans les 3 études regroupées de 84,3 % vs 72,0 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie

Le bupropion est antidépresseur atypique de nouvelle génération, possédant des propriétés légèrement stimulantes sur le SNC. Selon des données récentes, la pharmacologie du bupropion serait attribuable dans une proportion importante à l'un de ses deux principaux métabolites, l'hydroxybupropion. Le bupropion et l'hydroxybupropion sont efficaces dans les modèles utilisant des animaux pour prévoir l'activité antidépressive du produit chez l'humain. Cette activité antidépressive semble s'effectuer par l'intermédiaire des voies empruntées par la noradrénaline et reposer sur la capacité du bupropion et de l'hydroxybupropion à bloquer le recaptage de la noradrénaline.

Comme d'autres antidépresseurs, le bupropion et l'hydroxybupropion réduisent les potentiels d'action des neurones renfermant de la noradrénaline dans le locus coeruleus. Cet effet est dépendant des réserves présynaptiques en noradrénaline et peut être bloqué par les antagonistes α -adrénergiques. Les propriétés légèrement stimulantes du bupropion semblent attribuables à son effet inhibiteur faible sur le recaptage de la dopamine. Cet effet se produit à des doses plus élevées que celles qui sont nécessaires à l'activité antidépressive. Le médicament n'a aucun effet pharmacologique pertinent sur la sérotonine (5-HT).

Le bupropion et ses métabolites inhibent faiblement, mais sélectivement, la capture de la dopamine par des synaptosomes issus du striatum du rat ou de la souris, à des concentrations beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez des patients recevant 450 mg de bupropion. Le bupropion et l'hydroxybupropion ont un effet d'inhibition comparable sur la recapture de [3H]-l noradrénaline par des synaptosomes provenant de l'hypothalamus de souris ou de rat. Le métabolite thréoaminoalcool est de 2 à 3 fois moins efficace ($CI_{50} = 10$ à $16 \mu M$). Les concentrations plasmatiques de l'hydroxybupropion atteintes chez les patients sont suffisamment élevées pour être, à elles seules, responsables de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

In vitro, le bupropion et ses métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs β -adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT_{1A}, de la glycine et de l'adénosine, et ils constituent seulement de faibles bloqueurs des récepteurs α -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs α_2 -adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT₂ et cholinergiques muscariniques.

Pharmacodynamique

L'administration par voie intraveineuse (i.v.) de fortes doses de bupropion n'a eu aucun effet indésirable prolongé sur l'appareil cardiovasculaire du chien (dose cumulative de 13 à 50 mg/kg) ni sur celui du chat (18,5 mg/kg). L'injection par bolus i.v. a provoqué des baisses passagères (< 10 min) significatives de la tension artérielle moyenne et du débit cardiaque, liées à la dose, avec des effets variables sur la fréquence cardiaque. Les effets constatés après administration par bolus ont été beaucoup plus importants que ceux obtenus après perfusion des doses. Ces effets sont très vraisemblablement liés aux fortes concentrations plasmatiques passagères (environ 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques thérapeutiques chez l'humain et aux concentrations plasmatiques associées à la DE₅₀ pour l'effet antidépresseur chez la souris) ainsi qu'à l'activité de type anesthésique locale. Pour toutes les doses étudiées, les effets sur l'ECG

étaient complètement liés à la fréquence cardiaque; aucun changement n'a été constaté quant aux intervalles PR, QRS ou QTc. Aucune arythmie n'a été observée.

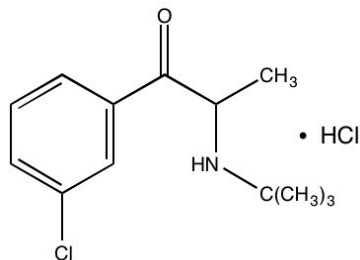
L'administration orale de fortes doses n'a produit aucun effet délétère sur l'appareil cardiovasculaire chez le chien conscient (25 mg/kg) et le rat normotendu (25 à 50 mg/kg). Chez le chien anesthésié, de faibles effets passagers liés à la dose ont été observés quant à la réaction de la tension artérielle à l'apport de noradrénaline et de tyramine exogènes. Le bupropion était environ 10 fois plus faible que l'imipramine à cet égard. Le médicament est essentiellement dépourvu d'activité sympathomimétique chez le chien et le chat.

Pharmacocinétique

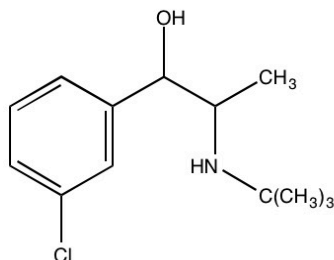
Le métabolisme et le sort du bupropion dans l'organisme ont fait l'objet d'études précliniques effectuées sur la souris, le rat, le lapin et le chien. Plus récemment, des études toxicocinétiques visant à comparer les ingrédients des préparations à libération prolongée et à libération immédiate ont été menées chez le rat.

Qualitativement, les animaux (souris, rat, lapin et chien) produisent les mêmes métabolites présents chez l'homme (voir structures décrites ci-dessous), mais on constate des différences quantitatives marquées, celles de la souris s'apparentant le plus aux données humaines. Chez l'animal, l'activité pharmacologique des principaux métabolites (par rapport à celle du bupropion) est attribuable à 57 % à l'hydroxybupropion (306U73) et à 21 % aux métabolites isomériques, l'érythrohydrobupropion (484U73) et le thréohydrobupropion (17U67). Les métabolites acides, acide *m*-chlorobenzoïque et acide *m*-chlorohippurique, ne présentent pas d'activité pharmacologique pertinente. Aux doses thérapeutiques chez l'humain, les concentrations à l'état d'équilibre du principal métabolite, l'hydroxybupropion, sont 10 à 20 fois supérieures (ASC et C_{max}) à celles du bupropion. Des rapports de cet ordre peuvent se produire chez l'animal soumis à des doses répétées, mais cela par suite de l'induction du métabolisme du bupropion entraînant elle-même une forte baisse des concentrations de la molécule mère, plutôt qu'à la suite d'une augmentation des concentrations des métabolites. Une telle induction n'a pas été observée chez l'humain. Le bupropion et ses métabolites ont une demi-vie de 20 à 40 h chez l'humain, alors que celle-ci est habituellement de 1 à 2 h chez l'animal. Les métabolites isomériques, l'érythrohydrobupropion et le thréohydrobupropion, ont également été décelés chez ces espèces animales, mais leurs concentrations plasmatiques étaient nettement inférieures à celles du bupropion et de l'hydroxybupropion. Chez l'humain, les isomères atteignent des concentrations intermédiaires, inférieures à celles de l'hydroxybupropion, mais similaires ou supérieures à celles du bupropion. Selon toute apparence, le sort du bupropion dans l'organisme tel qu'il est observé chez l'humain ne se reflète chez aucune espèce animale couramment utilisée dans les laboratoires.

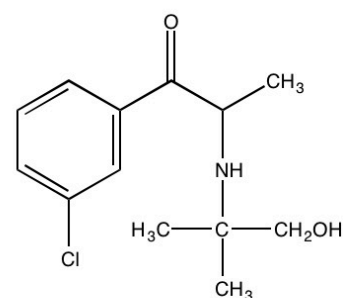
Structures



Chlorhydrate de bupropion



17U67 (Érythro)
484U73 (Thréo)



306U73

Le métabolisme *in vitro* du bupropion a été déterminé à l'aide de préparations microsomiques humaines et des isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ d'origine humaine exprimées par ADNc. Des essais destinés à déceler la présence de bupropion et de ses métabolites ont été effectués par CLHP et CPL-SM à partir de ces échantillons. Le bupropion a été principalement métabolisé en hydroxybupropion et sous la forme du métabolite thréoaminoalcool dans le cas des préparations microsomiques humaines. L'acide métachlorobenzoïque a également été décelé, mais en des quantités relativement faibles. Le métabolite érythroaminoalcool du bupropion n'a pas été détecté.

Lors des études utilisant les systèmes exprimés par ADNc, l'hydroxybupropion a été formé principalement par l'isoenzyme CYP2B6, alors que les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4 métabolisaient également le bupropion beaucoup plus lentement. Dans le cas de microsomes issus du foie humain, le métabolisme du bupropion en hydroxybupropion a été significativement inhibé (à 72 %) par l'orphénadrine, un inhibiteur de la CYP2B6. Un effet d'inhibition considérablement moins important (de 23 à 39 %) a été constaté avec d'autres inhibiteurs sélectifs des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. Les isoenzymes CYP1A1 et CYP2D6 n'interviennent pas dans le métabolisme du bupropion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ [isoenzyme CYP2D6]).

Le métabolisme du bupropion en thréohydrobupropion n'a été bloqué de manière significative par aucun des inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀, mais il a été fortement inhibé (> 85 %) par la ménadione, inhibiteur de la carbonyle-réductase. En résumé, le bupropion est métabolisé en hydroxybupropion principalement par la CYP2B6 et semble être métabolisé en thréohydrobupropion par la carbonyle-réductase. La pharmacocinétique du bupropion chez l'humain est décrite plus précisément dans la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

TOXICOLOGIE

Trois études de toxicité aiguë (DL₅₀) ont été menées chez la souris et le rat, à des doses allant de 175 à 700 mg/kg. La DL₅₀ observée chez les rats Long Evans mâles est de 263 mg/kg; elle est de 636 mg/kg chez les souris CD-1 femelles. Convulsions, ataxie, perte du réflexe de redressement, dyspnée, prostration, salivation et ptosis constituent les signes cliniques observés lors de ces études.

Cinq études de toxicité à doses répétées ont été menées chez le rat. 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, 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 dose 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 ano-génitale 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, particulièrement peu de temps après l'administration du médicament. Aucun effet lié au médicament n'a été constaté quant au poids corporel, à l'apport alimentaire, à l'hématologie, à la biochimie ou à 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 dans la rate des mâles à la dose 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 aussi 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 faible à modérée des ALT et AST, de la phosphatase alcaline et de la rétention de la BSP a été observée chez certains sujets.

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.

L'augmentation du poids du foie associée à une hypertrophie chez les rats et les chiens sont fréquemment observées dans les tests biologiques à vie avec des doses élevées de médicaments qui sont connus pour être des inducteurs d'enzymes microsomiales. Une telle induction enzymatique a été notée chez les animaux mais non chez les humains ayant pris le bupropion. De plus, les données disponibles chez l'homme n'indiquent pas de toxicité hépatique associée au bupropion à libération immédiate ou prolongée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études à vie sur la carcinogénicité 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, calculée

en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). Lors de l'étude chez le rat, on a constaté une augmentation des lésions nodulaires prolifératives du foie aux doses variant de 100 à 300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$; 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 un résultat à peine positif (2 à 3 fois le taux de mutation témoin) dans deux souches sur cinq, au test d'Ames pour l'effet mutagène sur les bactéries, ainsi qu'une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une des trois études cytogénétiques *in vivo* sur la moelle osseuse du rat. La pertinence de ces résultats dans l'estimation du risque pour l'être humain exposé à des doses thérapeutiques est inconnue.

Reproduction et tératologie

Lors d'une étude de reproduction et de fécondité sur deux générations chez des rats Long Evans recevant par gavage des doses de bupropion de 100, 200 et 300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$, aucun effet associé au traitement ou au médicament n'a été constaté sur l'accouplement ou la fécondité. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur la capacité reproductive, la fécondité, les anomalies anatomiques macroscopiques, la mort fœtale ou la survie et la croissance des petits durant l'allaitement. Chez les rats femelles de la génération F1, aucun effet lié au médicament n'a été noté concernant l'allaitement, le poids à l'abattage, la capacité de reproduction et les observations à l'autopsie. De même, aucune observation liée au médicament n'a été faite quant à l'état clinique, la capacité de reproduction ou les résultats de la nécropsie chez les mâles de la génération F1. Quant à la génération F2, aucun effet associé au médicament n'a été observé sur la proportion mâle/femelle des petits, leur survie ou le poids corporel. Aucun effet lié au médicament n'a été observé lors de l'autopsie.

Des études de tératologie ont été effectuées chez le rat, à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg , et chez le lapin, à des doses atteignant 150 mg/kg (soit respectivement des doses d'environ 7 à 11 fois et 7 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, calculée en fonction de la surface corporelle [mg/m^2]). Ces études n'ont pas révélé d'effet nocif du bupropion sur le fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Ascher, J.A. *et al.* Bupropion: A Review of Its Mechanism of Antidepressant Activity. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56 : 395-401
2. Ferris, R.M. and Cooper, B.R. Mechanism of Antidepressant Activity of Bupropion. *J. Clin. Psychiatry Monograph* 1993; 11:1; 2-14
3. Roose SP *et al.* Cardiovascular Effects of Bupropion in Depressed Patients with Heart Disease. *Am. J. Psych.*, 1991; 148:4; 512-516
4. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Johnson LL *et al.* Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7 : 247-251
5. Posner, J. *et al.* The disposition of Bupropion and Its Metabolites in Healthy Male Volunteers After Single and Multiple Doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1985; 29 : 97-103
6. Chang TKH, Weber GR, Crespi CL, and Waxman DJ. Differential Activation of Cyclophosphamide and Fosphamide by Cytochromes P-450 2B and 3A in Human Liver Microsomes. *Cancer Research*, 1993; 53(23):5629-37
7. Miller L, Griffith J. A comparison of bupropion, dextroamphetamine, and placebo in mixed-substance abusers. *Psychopharmacology* 1983; 80 : 199-205
8. Farid, F.F. *et al.* Use of Bupropion in Patients Who Exhibit Orthostatic Hypotension on Tricyclic Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1983; 44(5):170-173
9. Clayton A.H. *et al.* Bupropion Extended Release Compared with Escitalopram: Effects on Sexual Functioning and Antidepressant Efficacy in 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 65:5; 736 – 46
10. Jefferson, J.W. *et al.* Extended-Release Bupropion for Patients with Major Depressive Disorder Presenting with Symptoms of Reduced Energy, Pleasure, and Interest: Findings from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67:6; 865 -73
11. Turpeinen M. *et al.* Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6):553-9
12. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. American Psychiatric Association, 2000.

13. Lam RW, Levitt AJ. Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder, 1999.
14. Modell JG *et al.* Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*. 2005 ;58(8):658-67.
15. Robertson SM *et al.* Efavirenz Induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndrome* 2008; 49(5):513-9
16. Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) Clinical Guidelines 2009; *Journal of Affective Disorders* 117 (2009) S1 – S64.
17. Monographie de ^{Pr}WELLBUTRIN[®] XL (comprimés de bupropion à 150 mg et à 300 mg) commercialisé par Valeant Canada LP, Montréal (Québec). N^o de contrôle : 200959; Date de révision : 3 juillet 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rTEVA-BUPROPION XL

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion
Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-BUPROPION XL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des comprimés TEVA-BUPROPION XL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous en avez déjà pris par le passé. Conservez ces renseignements avec votre médicament au cas où vous auriez à vous y référer de nouveau.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit TEVA-BUPROPION XL pour :

- soulager vos symptômes de dépression (comme se sentir triste, avoir des changements notables de l'appétit ou du poids, avoir de la difficulté à se concentrer ou à dormir, se sentir fatigué, avoir des maux de tête ou des douleurs inexplicables) OU
- prévenir les épisodes saisonniers de dépression durant l'automne et l'hiver chez les patients ayant des antécédents de dépression saisonnière.

Effets de ce médicament :

TEVA-BUPROPION XL est un médicament qui appartient à la classe des antidépresseurs. On croit que TEVA-BUPROPION XL agit en bloquant le recaptage de produits chimiques dans le cerveau, appelés *noradrénaline* et *dopamine*, qui sont associés à la dépression.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne pas utiliser TEVA-BUPROPION XL si :

- vous avez une allergie connue aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, au bupropion ou à l'un des ingrédients que l'on retrouve dans les comprimés TEVA-BUPROPION XL;
- vous prenez tout autre médicament contenant du bupropion;
- vous souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale;
- vous êtes un buveur excessif qui vient tout juste d'arrêter de boire ou qui se prépare à le faire;
- vous prenez des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO; p. ex. sulfate de phénelzine, moclobémide);
- vous prenez l'antipsychotique thioridazine;

- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou croyez l'être;
- vous allaitez.

L'ingrédient médicinal :

Le chlorhydrate de bupropion.

Les ingrédients non médicinaux :

Acide stéarique, cellulose microcristalline silicifiée et hydroxypropylcellulose. La pellicule d'enrobage du comprimé contient : citrate d'éthyle, copolymère de l'acide méthacrylique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose et talc. L'encre d'impression noire contient : alcool isopropylique, hypromellose, oxyde de fer noir et propylène glycol.

Les formes pharmaceutiques :

Comprimés à libération prolongée de 150 mg et de 300 mg,

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

TEVA-BUPROPION XL est un médicament à prendre **une fois par jour**; on ne doit pas le confondre avec d'autres préparations de bupropion.

Il est important, lorsque vous prenez ce type de médicaments, que vous fassiez savoir à votre médecin comment vous vous sentez et qu'il s'établisse une bonne communication entre vous.

TEVA-BUPROPION XL ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Problèmes émotifs et comportementaux nouveaux ou plus graves :

Surtout 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 se sont sentis moins bien plutôt que mieux; par exemple, ils ont ressenti une agitation inhabituelle, de l'hostilité ou de l'anxiété, des pensées impulsives et troublantes comme des idées d'automutilation ou de faire mal à autrui. Si cela vous arrivait, ou arrivait à une personne dont vous avez soin ou dont vous occupez, consultez immédiatement votre médecin. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation.

Importante mise en garde concernant le risque de convulsions :

La fréquence globale des convulsions avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion était d'environ 0,1 % à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques.

AVANT d'utiliser TEVA-BUPROPION XL, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions;
- vous prenez d'autres médicaments qui pourraient augmenter le risque de convulsions, incluant des médicaments pour la dépression et certains antibiotiques;
- vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, ou prévoyez le faire durant votre traitement;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale;
- vous avez des problèmes hépatiques;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous prenez plus que le nombre recommandé de comprimés de TEVA-BUPROPION XL (vous NE devez PAS prendre de comprimés de TEVA-BUPROPION XL si vous prenez déjà un autre médicament qui contient du chlorhydrate de bupropion);
- vous souffrez d'un diabète traité par de l'insuline ou d'autres médicaments;
- vous utilisez des produits diététiques en vente libre;
- vous avez subi un grave traumatisme crânien;
- vous consommez de l'alcool. Il est préférable de s'abstenir ou de consommer très peu d'alcool durant le traitement par TEVA-BUPROPION XL. Le risque de convulsions pourrait augmenter si vous consommez beaucoup d'alcool et que vous arrêtez brusquement. Assurez-vous de parler à votre médecin de votre consommation d'alcool avant de commencer à prendre TEVA-BUPROPION XL;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules ou maniement de machines

TEVA-BUPROPION XL peut diminuer votre capacité d'exécuter des tâches demandant du jugement ou des aptitudes motrices et cognitives. Par conséquent, vous devriez éviter de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machinerie dangereuse jusqu'à ce que vous soyez raisonnablement certain que TEVA-BUPROPION XL n'entrave pas vos capacités.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés dont la mère avait pris des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, tel que les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion tard durant la grossesse ont manifesté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et un gavage.

Les symptômes suivants ont été rapportés : difficultés à respirer et (ou) à s'alimenter, convulsions, muscles tendus ou trop relaxes, agitation et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, l'antidépresseur de nouvelle génération avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces effets sont compatibles soit avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou encore, possiblement, avec un syndrome de sevrage du médicament causé par le retrait soudain du médicament. Ces symptômes disparaissent habituellement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou un antidépresseur de nouvelle génération, vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des bienfaits possibles des différentes options de traitement. Il est très important de NE PAS cesser de prendre ces médicaments sans d'abord consulter votre médecin.

Glaucome à angle fermé :

TEVA-BUPROPION XL peut causer une crise aiguë de glaucome. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous avez une douleur à l'œil, si votre vue change, si votre œil est enflé ou en présence de rougeurs dans l'œil ou autour de l'œil.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments pour la dépression appelés inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), veuillez en informer votre médecin avant de prendre TEVA-BUPROPION XL.

Vous devriez informer votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un médicament quelconque (sur ordonnance, en vente libre ou produits naturels), en particulier :

- d'autres antidépresseurs comme le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine;
- l'antipsychotique thioridazine;
- d'autres médicaments pour des maladies mentales comme l'halopéridol et la rispéridone;
- des médicaments pour la maladie de Parkinson comme la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine;
- des médicaments utilisés pour l'épilepsie (comme la carbamazépine, la phénytoïne ou la phénobarbitone);
- le cyclophosphamide ou l'ifosfamide, des médicaments surtout utilisés dans le traitement du cancer;
- des médicaments appelés bêtabloquants pour traiter des affections cardiaques;
- des médicaments pour régulariser le rythme cardiaque;
- le clopidogrel ou la ticlopidine, des médicaments employés pour réduire les caillots sanguins;

- des timbres de nicotine pour vous aider à cesser de fumer;
- la digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et une fréquence cardiaque rapide ou un rythme irrégulier tel que la fibrillation auriculaire (parfois appelée « FA »);
- du tamoxifène, un médicament pour traiter le cancer du sein;
- du ritonavir ou de l'éfavirenz, des médicaments pour traiter l'infection par le VIH;
- en général, on devrait limiter la consommation de boissons alcoolisées ou l'éviter complètement durant le traitement par TEVA-BUPROPION XL.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comment prendre TEVA-BUPROPION XL :

- TEVA-BUPROPION XL est formulé pour se prendre en un seul comprimé, une fois par jour.

Trouble dépressif majeur

La dose initiale de TEVA-BUPROPION XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour, le matin. On peut augmenter la dose de TEVA-BUPROPION XL à la dose maximale de 300 mg/jour après 1 semaine. La dose de TEVA-BUPROPION XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg/jour, administrée une fois par jour, le matin.

Prévention de la dépression saisonnière

La dose initiale de TEVA-BUPROPION XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour, le matin. On peut augmenter la dose de TEVA-BUPROPION XL à la dose maximale de 300 mg/jour après 1 semaine. La dose de TEVA-BUPROPION XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour, administrée une fois par jour, le matin. Pour les patients prenant 300 mg/jour durant l'automne et l'hiver, on devrait réduire la dose à 150 mg/jour 2 semaines avant de cesser le traitement.

- Prenez votre comprimé de TEVA-BUPROPION XL à la même heure chaque jour. Si vous avez des difficultés avec ce régime posologique, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.
- Avalez votre comprimé de TEVA-BUPROPION XL entier avec un liquide. Ne pas fractionner, mâcher ou écraser les comprimés.
- Prenez seulement la dose prescrite par votre médecin. N'augmentez jamais la dose de TEVA-BUPROPION XL que vous prenez ou que les patients recevant vos soins prennent, sauf si votre médecin vous dit de le faire.
- Les effets de votre médicament pourraient ne pas se manifester durant les premiers jours de traitement et une amélioration marquée pourrait prendre plusieurs semaines. Si vous croyez que votre médicament n'agit pas, discutez-en avec votre

médecin.

- Vous devriez parler à votre médecin avant de décider vous-même de cesser de prendre votre médicament.

N'oubliez pas : Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le donnez à personne d'autre, car ils pourraient ressentir des effets indésirables qui pourraient être graves.

Dose oubliée :

On devrait prendre TEVA-BUPROPION XL à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus qu'une dose par jour.

Si vous avez manqué votre heure normale d'administration, vous devriez sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

Surdosage :

Si vous prenez trop de comprimés, vous vous exposez à un risque accru d'avoir une crise d'épilepsie, des convulsions ou d'autres effets graves, comme des battements cardiaques irréguliers, ce qui pourrait mettre votre vie en danger. Le syndrome sérotoninergique (une combinaison de la plupart ou de tous les éléments suivants; confusion, agitation, transpiration, tremblements, fièvre élevée, secousses soudaines des muscles, hallucinations, battements cardiaques rapides) ont également été signalés.

Si vous pensez avoir trop pris de TEVA-BUPROPION XL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE EN CE QUI LES CONCERNE

Comme tout médicament, TEVA-BUPROPION XL peut causer des effets secondaires. Vous pourriez n'en présenter aucun. Chez la plupart des patients, ces effets secondaires sont habituellement légers et temporaires. Toutefois, certains d'entre eux pourraient être graves et liés à la dose. Communiquez avec votre médecin si les effets secondaires suivants ou d'autres effets surviennent, car un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.

Les effets secondaires les plus fréquents de TEVA-BUPROPION XL sont :

- bouche sèche;
- nausées;
- constipation;
- insomnie;
- étourdissements;
- anxiété;
- diminution de l'appétit.

Effets secondaires peu fréquents

Ils pourraient toucher moins d'une personne sur 100 :

- appétit accru;
- gain de poids;
- ballonnement;
- migraine.

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs et comportementaux

Un petit nombre de patients prenant ce genre de médicaments pourrait se sentir moins bien plutôt que mieux; par exemple, ils pourraient présenter des sentiments nouveaux ou plus graves d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des pensées suicidaires. Vous devriez informer immédiatement votre médecin de tels changements. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation. Voir également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Effets sur les nouveau-nés

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération ont présenté des symptômes comme des difficultés à respirer ou à s'alimenter, de l'agitation et des pleurs incessants. Si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible. Pour plus de renseignements, consultez la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Effets secondaires graves

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions [perte de conscience avec tremblement incontrôlable (crise épileptique)]			√*
Très rare	Réactions allergiques graves [éruption cutanée rouge et grumeleuse ou boursouflée, enflure de la face ou de la gorge, difficulté à respirer, évanouissement, forte douleur musculaire ou articulaire]			√*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare	Troubles hépatiques, incluant hépatite et jaunisse [symptômes comprennent nausées, vomissement, perte de l'appétit accompagnée de démangeaisons, yeux ou peau jaune, urine foncée]		√*	
Très rare	Mauvaise maîtrise de la glycémie	√		
Très rare	Incapacité à uriner		√	
Très rare	Hallucinations, délire, idées paranoïdes [penser ou croire à des choses qui n'existent pas]		√	
Très rare	Comportement agressif		√*	
Très rare	Faibles taux de sodium sanguin (fatigue, faiblesse et confusion, associés à des douleurs, de la rigidité et de l'incoordination musculaires)		√	
Voir Mises en garde et précautions	Problèmes émotifs ou comportementaux nouveaux ou s'aggravant		√*	
Voir Mises en garde et précautions	Augmentation de la pression sanguine	√		

* Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important d'obtenir immédiatement l'opinion de votre médecin.

La fréquence globale des convulsions avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion était d'environ 0,1 % à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques.

Le risque de convulsion est plus élevé si vous prenez trop de médicaments, si vous prenez certains autres médicaments en même temps, si vous consommez de l'alcool ou si vous êtes plus susceptible que la normale d'avoir des convulsions.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par TEVA-BUPROPION XL.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-BUPROPION XL :

- Communiquez 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 pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Date de révision : 5 mai 2021

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez TEVA-BUPROPION XL à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Gardez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre TEVA-BUPROPION XL, veuillez retourner le reste du médicament à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS