

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

**PrWELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL**  
Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, USP  
150 et 300 mg

Antidépresseur

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

Date d'approbation initiale:  
16 juin 2006

Date de révision :  
10 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247849

WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL est une marque déposée de GlaxoSmithKline Group et est utilisée sous licence par Bausch Health Companies Inc.

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	17
7.1.1 Femmes enceintes .....	17
7.1.2 Allaitement .....	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	18
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	18
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	19
8.3 Effets indésirables identifiés peu courants observés au cours des essais cliniques	27
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	30
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>30</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	30
9.3 Interactions médicament-comportement .....	31
9.4 Interactions médicament-médicament.....	31
9.5 Interactions médicament-aliment.....	40
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	40

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	40
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>40</b>
10.1	Mode d'action.....	40
10.2	Pharmacodynamique .....	41
10.3	Pharmacocinétique .....	41
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>45</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>45</b>
 <b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>46</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>46</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>47</b>
14.4	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	47
14.5	Résultats de l'étude.....	49
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>51</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>51</b>
 <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>53</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Trouble dépressif majeur

WELLBUTRIN XL est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur. L'efficacité de WELLBUTRIN XL 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 externes adultes ayant des antécédents de dépression majeure. L'efficacité à long terme de WELLBUTRIN XL, utilisé pendant plus de huit semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire WELLBUTRIN 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

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

L'efficacité de WELLBUTRIN XL pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients externes adultes 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 de WELLBUTRIN XL à prévenir les épisodes dépressifs saisonniers n'a pas été comparée à la photothérapie.

#### 1.1 Enfants

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

WELLBUTRIN XL est contre- indiqué:

- chez les patients traités à l'aide de WELLBUTRIN SR, ZYBAN<sup>MD</sup> ou de tout autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, car la fréquence des crises convulsives est en fonction de la dose ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#));
- chez les patients souffrant de troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#));
- chez les patients souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, parce qu'on a observé une fréquence plus élevée de convulsions ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#)) chez les patients traités pour

la boulimie avec la formulation de bupropion à libération immédiate;

- chez les patients subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs;
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au bupropion ou à tout autre composant de la formulation ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [6 FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT DE LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT](#).

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

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- 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 décès subit qui en découle (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#));

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;

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Lorsqu'on substitue WELLBUTRIN XL aux comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN SR, il convient de prescrire la même posologie quotidienne dans la mesure du possible. Si un patient prend actuellement 300 mg/jour (150 mg deux fois par jour) de WELLBUTRIN SR, on peut le faire passer à WELLBUTRIN XL à raison de 300 mg une fois par jour. On ne devrait jamais prendre WELLBUTRIN XL en même temps que WELLBUTRIN SR, WELLBUTRIN XL ou tout autre médicament contenant du bupropion.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Dose recommandée

##### **Trouble dépressif majeur**

La posologie initiale de WELLBUTRIN XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour le matin.

On peut augmenter la dose de WELLBUTRIN XL à la dose maximale de 300 mg/jour après 1 semaine. La dose de WELLBUTRIN XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour, administrée une fois par jour le matin.

## **Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

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

Des doses de WELLBUTRIN XL supérieures à 300 mg/jour n'ont pas été étudiées pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure.

## **Modification posologique**

### **Trouble dépressif majeur**

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

## **Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

La dose de WELLBUTRIN XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour, administrée une fois par jour le matin. On peut réduire la dose ou la maintenir à 150 mg par 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 2 semaines avant de cesser.

## **Atteinte hépatique**

- Atteinte hépatique légère ou modérée

Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par WELLBUTRIN 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 WELLBUTRIN XL chez les patients qui présentent une atteinte hépatique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- Atteinte grave

Étant donné les risques associés aux pics plasmatiques de bupropion et à l'accumulation du médicament, WELLBUTRIN XL n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si jamais un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)). 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 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

### **Atteinte rénale**

WELLBUTRIN XL doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une atteinte rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

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

### **Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre**

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à WELLBUTRIN SR, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents tard durant le troisième trimestre ont manifesté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et le gavage ([voir 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lors du traitement par WELLBUTRIN XL d'une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin doit soigneusement prendre en considération les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement. Le médecin doit considérer la réduction progressive de WELLBUTRIN 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 7.1.4 Personnes âgées](#)). Comme, chez ces patients, la clairance du bupropion et de ses métabolites peut être réduite, ou la sensibilité aux effets indésirables des psychotropes augmentée, le traitement par WELLBUTRIN XL devrait être institué à la plus faible dose recommandée (150 mg/jour).

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité du bupropion n'ont pas été établies chez les enfants (<18 ans). Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 7 MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION; 7.1.3 Enfants](#)).

## **4.4 Administration**

On doit conseiller aux patients d'ingérer les comprimés WELLBUTRIN 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.

## **Mauvaise utilisation de WELLBUTRIN XL par injection ou par inhalation**

WELLBUTRIN XL doit être pris par voie orale seulement. Des cas d'inhalation de comprimés écrasés ou d'injection de bupropion dissout ont été signalés, ce qui peut mener à une libération rapide, une absorption rapide et une surdose éventuelle. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés quand le bupropion avait été administré par les narines ou par injection parentérale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#)).

### **4.5 Dose oubliée**

On devrait prendre WELLBUTRIN 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.

## **5 SURDOSAGE**

### **Surdosage chez l'humain**

En plus des événements rapportés dans la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), le surdosage a entraîné des symptômes comprenant somnolence, perte de conscience, état de mal épileptique et 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 WELLBUTRIN XL. Trois cas de surdosage avec WELLBUTRIN SR (chlorhydrate de bupropion) sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3 000 mg de WELLBUTRIN SR 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 WELLBUTRIN SR 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 surdosages se sont produits au cours des essais cliniques. Douze sujets ont ingéré 850 à 4 200 mg et se sont rétablis sans séquelles importantes. Un patient ayant absorbé 9 000 mg de WELLBUTRIN et 300 mg de tranlycypromine a subi une crise de grand mal et s'est rétabli sans séquelle.

Depuis sa commercialisation, on a rapporté des surdosages de la formulation à libération immédiate de WELLBUTRIN allant jusqu'à 17 500 mg et jusqu'à 10 500 mg avec WELLBUTRIN XL. Des convulsions sont survenues dans à peu près le tiers des cas. D'autres réactions graves observées avec des doses excessives de WELLBUTRIN ou de WELLBUTRIN XL seul comprenaient hallucinations, évanouissement, arrêt respiratoire, amnésie et tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage poly médicamenteux impliquant WELLBUTRIN ou WELLBUTRIN XL, 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 séquelle, de rares décès liés au surdosage de WELLBUTRIN seul ont été signalés chez des patients qui avaient absorbé des doses importantes de WELLBUTRIN. 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 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). Les symptômes possibles de toxicité de la sérotonine incluent 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. Si la prise en concomitance d'un traitement de WELLBUTRIN XL ou tout autres agents sérotoninergiques est cliniquement nécessaires, une observation attentive du patient est conseillée, particulièrement pendant le traitement initiale et l'augmentation de la dose ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, la discontinuation de WELLBUTRIN XL devrait être considérée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique / Toxicité sérotoninergique](#)).

### Traitement du surdosage

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

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

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

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 150 et 300 mg	Alcool éthylique dénaturé, éthylcellulose, béhénate de glycérol, alcool isopropylique, copolymère d'acide méthacrylique dispersion, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone, gel de silice, citrate d'éthyle, alcool butylique, propylèneglycol, vernis laque, dioxyde de titane, colorants FDC rouge et bleu (150 mg) et oxyde de fer noir (300 mg).

Les comprimés à libération prolongée de WELLBUTRIN XL à 150 mg sont des comprimés blanc crème ou jaune pâle, ronds, portant l'inscription « WXL 150 » gravée à l'encre violette. Les comprimés de WELLBUTRIN XL à 150 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.

Les comprimés à libération prolongée de WELLBUTRIN XL à 300 mg sont des comprimés blanc crème ou jaune pâle, ronds, portant l'inscription « WXL 300 » gravée à l'encre grise. Les comprimés de WELLBUTRIN XL à 300 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

##### Adultes et enfants : Données supplémentaires

- Des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs ont révélé, chez l'adulte et chez l'enfant, des effets indésirables graves du type agitation alliés à des cas d'auto-agressions ou

**d'agression envers les autres. 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 inclut la surveillance des changements émotifs et comportementaux se manifestant par une agitation.**

### **Cardiovasculaire**

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 comparative sur la désaccoutumance au tabac entre la préparation à libération prolongée de bupropion (ZYBAN<sup>MD</sup> en comprimés à libération prolongée), la nicotine par voie transdermique (NVT), l'association de la préparation de bupropion à libération prolongée et de la NVT et enfin un placebo, indiquent une fréquence plus élevée d'hypertension survenant au cours du traitement chez les patients sous l'association bupropion à libération prolongée-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 ZYBAN<sup>MD</sup>-NVT, ainsi qu'un patient (0,4 %) traité à l'aide de la NVT seulement ont dû cesser de prendre le médicament à l'étude en raison d'une hypertension, comparativement à aucun des patients recevant ZYBAN<sup>MD</sup> 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 d'une expérience clinique limitée 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 sur 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.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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.

## Endocrinien/métabolisme

- **Modification de l'appétit et du poids**

Dans les essais cliniques, WELLBUTRIN SR a été associé 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 pour le groupe WELLBUTRIN SR à 100 mg/jour, de 1,4 kg à 150 mg/jour et de 2,3 kg à 300 mg/jour.

Dans 3 essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de la dépression saisonnière portant sur WELLBUTRIN XL (jusqu'à 6 mois de traitement), 23 % des sujets qui avaient reçu WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN XL 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 ou de diminution pondérale associée à la prise de chlorhydrate de bupropion doit être prise en considération.

- **Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)**

Les médicaments dont l'efficacité repose sur une activation métabolique par le CYP2D6 (p. ex. le tamoxifène) pourraient être moins efficaces lorsque administrés en concomitance avec un inhibiteur du 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 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Atteinte hépatique**

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

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique afin de déceler tout effet indésirable possible (insomnie, sécheresse buccale, convulsions) évoquant la présence d'une concentration élevée du médicament ou de ses métabolites ([voir 4.1 Considérations posologiques, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

- **Risque d'hépatotoxicité**

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

## Immunitaire

- **Réactions allergiques**

Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke ou dyspnée, nécessitant des soins médicaux, ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le bupropion (1 à 3 patients sur 1 000). De plus, dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas d'érythème polyforme, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique ont été signalés spontanément en rapport avec l'usage du bupropion. Au cours d'essais cliniques contrôlés ou non contrôlés, des troubles dermatologiques – en particulier éruptions cutanées, prurit et 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 (éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) en cours de traitement, le patient doit cesser de prendre WELLBUTRIN XL et consulter un médecin.

- **Hypersensibilité**

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 sérieuse.

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 dispensé. Durant la période de pharmacovigilance, il y a eu des rapports de réactions d'hypersensibilité chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant qu'ils étaient sous 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* [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

## Neurologique

- **Convulsions**

Les patients doivent être avisés que WELLBUTRIN XL contient le même principe actif (chlorhydrate de bupropion) que ZYBAN<sup>MD</sup> et WELLBUTRIN SR. WELLBUTRIN XL NE doit PAS être administré aux patients qui prennent un médicament contenant du chlorhydrate de bupropion (*voir* [2 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. L'incidence globale des convulsions avec WELLBUTRIN XL était d'environ 0,1 % à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques (2 sujets sur 2 146 patients). L'incidence 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 (n = 1 638) ont été traités à des doses allant jusqu'à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour. Des données de pharmacovigilance indiquent que l'on a observé des convulsions à toutes les doses et avec toutes les formulations de WELLBUTRIN.

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

- Convulsions antérieures (*voir* [2 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 systémiques, 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 prédisposants doivent être soigneusement examinés pour chaque patient.

### Pour réduire au minimum le risque de crises convulsives :

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

### Mauvaise utilisation de WELLBUTRIN XL par injection ou par inhalation

WELLBUTRIN XL doit être pris par voie orale seulement. Des cas d'inhalation de comprimés écrasés ou d'injection de bupropion dissout ont été signalés, ce qui peut mener à une libération rapide, une absorption rapide et une surdose éventuelle. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés quand le bupropion avait été administré par les narines ou par injection parentérale (*voir* [4.4 Administration](#)).

### Advenant une crise convulsive

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

- **Syndrome Sérotoninergique**

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

sérotoninergique), l'un des éléments suivants est observé:

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

Une toxicité sérotoninergique a été rapportée en association avec un surdosage ([voir 5 SURDOSAGE](#)). Ces cas comprennent l'administration chronique à des doses supratherapeutiques (doses juste au-dessus de la dose quotidienne maximale recommandée, par exemple 600 à 800 mg). Le traitement par WELLBUTRIN 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.

Si un traitement concomitant par WELLBUTRIN XL et un médicament sérotoninergique est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de dose ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

## Ophthalmologique

- **Glaucome à angle fermé**

Les antidépresseurs tel que WELLBUTRIN XL peuvent causer une mydriase pouvant déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez les patients présentant un angle irido-cornéen étroit. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent de la douleur aux yeux, un changement de la vision ou une enflure ou des rougeurs dans ou autour de l'œil.

## Psychiatrique

- **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 ou de comportements suicidaires (suicidalité) pendant 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, 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 récents 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 WELLBUTRIN XL (chlorhydrate de bupropion) pour un traitement approprié.

- **Agitation et insomnie**

Lors d'essais contrôlés par placebo, on a constaté un plus grand nombre d'états d'agitation, d'anxiété et d'insomnie chez des patients ayant pris des comprimés WELLBUTRIN SR que chez ceux du groupe placebo (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); [7 MISES EN GARDE, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION](#)). Ces symptômes étaient parfois suffisamment importants pour nécessiter le retrait de WELLBUTRIN SR ou un traitement concomitant par sédatifs ou hypnotiques. L'insomnie peut être minimisée en évitant de le prendre au coucher et, si nécessaire, en diminuant la dose.

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

On a observé, chez des patients recevant WELLBUTRIN SR, 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 réduction de la dose ou arrêt du traitement.

- **Activation des psychoses ou des manies**

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

## Rénal

- **Hyponatrémie**

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

- **Atteinte rénale**

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 WELLBUTRIN XL est utilisé chez des patients présentant une atteinte rénale, et il faut envisager une diminution de la dose initiale, 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.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Comme aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte, WELLBUTRIN 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 de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents, y compris WELLBUTRIN SR, 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 récents antidépresseurs ou encore possiblement avec un syndrome de sevrage du médicament. Le médecin qui prescrit WELLBUTRIN XL à une femme au troisième trimestre de sa grossesse devra soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels du traitement ([voir 4.1 Considérations posologiques](#)).

### 7.1.2 Allaitement

À l'instar de nombreux médicaments, le bupropion et ses métabolites passent dans le lait humain. Vu la possibilité de réactions indésirables graves provoquées par WELLBUTRIN XL 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.

### 7.1.3 Enfants

Basées sur les données soumises et révisées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de WELLBUTRIN XL n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 7 MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

#### 7.1.4 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 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Par conséquent, comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les renseignements sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES sont fondés sur les données des essais cliniques effectués sur WELLBUTRIN XL (chlorhydrate de bupropion), la préparation de bupropion à libération prolongée 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 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#)).

#### **Incidence 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 WELLBUTRIN XL dans le TDM (incidence d'au moins 5 % et incidence plus élevée chez les patients traités au WELLBUTRIN SR qu'avec 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 WELLBUTRIN XL dans la dépression saisonnière (incidence d'au moins 5 % et incidence plus élevée chez les patients traités au WELLBUTRIN XL qu'avec le placebo) comprenaient : bouche sèche, nausées, constipation, flatulence, céphalées, étourdissements, insomnie, anxiété, nasopharyngite, 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 WELLBUTRIN XL, 412 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 6 % des patients du groupe WELLBUTRIN XL et chez 3 % du groupe placebo. L'incidence de tous les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt de WELLBUTRIN XL était de moins de 1 %.

## **Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, 9 % des patients traités par WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN XL et à un taux numériquement plus élevé que le placebo était l'insomnie (2 % vs < 1 %) et les céphalées (1 % vs < 1 %).

## **Études prospectives dans le TDM ayant évalué les effets indésirables sur la fonction sexuelle**

Utilisant des protocoles identiques, les études AK130926 et AK130927 ont évalué la dysfonction orgasmique comme principal critère d'évaluation, en plus du score obtenu à l'échelle HAMD-17. Ces études ont comparé les effets de WELLBUTRIN XL, d'un placebo et d'un représentant de la classe des ISRS comme témoin positif auprès d'un échantillon de patients qui souffrait de dépression et avait 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 WELLBUTRIN XL (16 % et 13 %) n'était pas significativement différent des groupes sous placebo (8 % et 11 %). Statistiquement, les taux observés dans les groupes placebo et WELLBUTRIN XL étaient significativement plus faibles par rapport aux groupes témoins positifs sous ISRS (29 % et 32 %).

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

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

## Trouble dépressif majeur (TDM)

Le tableau 2 contient la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une incidence de 1 % ou plus chez les patients ayant pris part aux essais contrôlés par placebo et qui étaient plus fréquents dans le groupe WELLBUTRIN XL 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 [8.1 Aperçu des effets indésirables](#))

**Tableau 2 : Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur le trouble dépressif majeur (résultats recueillis)**

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 411) (%)</b>	<b>Placebo (n = 412) (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	13 (3%)	10 (2%)
<b>Troubles de l'oreille</b>		
Acouphène	11 (3%)	3 (<1%)
<b>Troubles oculaires</b>		
Vision trouble	8 (2%)	4 (<1%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	63 (15%)	42 (10%)
Bouche sèche	79 (19%)	38 (9%)
Constipation	41 (10%)	27 (7%)
Douleur abdominale supérieure	17 (4%)	7 (2%)
Vomissements	10 (2%)	8 (2%)
Douleur abdominale	6 (1%)	5 (1%)
<b>Troubles généraux</b>		
Sentiment d'agitation	9 (2%)	6 (1%)
Pyrexie	5 (1%)	4 (<1%)
Douleur thoracique	5 (1%)	2 (<1%)
Malaise thoracique	5 (1%)	0
<b>Infections et infestations</b>		
Nasopharyngite	16 (4%)	11 (3%)
Influenza	8 (2%)	6 (1%)
<b>Investigations</b>		
Perte de poids	8 (2%)	1 (<1%)
Augmentation de la fréquence cardiaque	6 (1%)	0

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 411) (%)</b>	<b>Placebo (n = 412) (%)</b>
<b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b> Baisse de l'appétit	19 (5%)	14 (3%)
<b>Troubles musculosquelettiques</b> Myalgie	10 (2%)	7 (2%)
<b>Troubles du système nerveux</b> Étourdissements Tremblements Dysgueusie	32 (8%) 17 (4%) 12 (3%)	15 (4%) 4 (<1%) 2 (<1%)
<b>Troubles psychiatriques</b> Insomnie Irritabilité Anxiété Agitation Insomnie d'endormissement Insomnie du milieu de la nuit Attaques de panique	40 (10%) 17 (4%) 21 (5%) 11 (3%) 5 (1%) 5 (1%) 5 (1%)	17 (4%) 16 (4%) 8 (2%) 8 (2%) 4 (<1%) 3 (<1%) 1 (<1%)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinal</b> Toux	10 (2%)	6 (1%)
<b>Tissus cutanés et sous-cutanés</b> Rash Hyperhidrose Prurits	11 (3%) 9 (2%) 6 (1%)	5 (1%) 5 (1%) 5 (1%)
<b>Troubles vasculaires</b> Bouffées de chaleur Hypertension	5 (1%) 5 (1%)	2 (<1%) 3 (<1%)

### **Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

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 dans le groupe WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo, chez les patients participant à des essais cliniques contrôlés par placebo.

**Tableau 3: Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur la dépression saisonnière (résultats recueillies)**

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 511) (%)</b>	<b>Placebo (n = 537) (%)</b>
<b>Troubles de l'oreille</b>		
Acouphène	18 (3 %)	3 (<1%)
<b>Troubles oculaires</b>		
Vision trouble	7 (1%)	3 (<1%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Bouche sèche	137 (26%)	79 (15%)
Nausées	68 (13%)	39 (8%)
Constipation	47 (9%)	10 (2%)
Flatulences	30 (6%)	17 (3%)
Douleur abdominale	11 (2%)	2 (<1%)
Maux de dents	8 (1%)	5 (<1%)
<b>Troubles généraux</b>		
Sentiment d'agitation	17 (3%)	8 (2%)
Soif	6 (1%)	3 (<1%)
Douleur thoracique	6 (1%)	2 (<1%)
<b>Infections et infestations</b>		
Nasopharyngite	71 (13%)	62 (12%)
Infections des voies respiratoires supérieures	47 (9%)	43 (8%)
Sinusite	27 (5%)	20 (4%)
Infections des voies urinaires	8 (1%)	5 (<1%)
Pharyngite streptococcale	6 (1%)	3 (<1%)
<b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b>		
Baisse de l'appétit	20 (4%)	6 (1%)
<b>Troubles musculosquelettiques et tissus de connexions</b>		
Myalgie	14 (3%)	11 (2%)
Douleur aux extrémités	14 (3%)	10 (2%)
Crampes musculaires	7 (1%)	1 (<1%)

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 511) (%)</b>	<b>Placebo (n = 537) (%)</b>
<b>Troubles du système</b>		
Céphalées	182 (34%)	138 (27%)
Étourdissements	31 (6%)	23 (5%)
Tremblements	18 (3%)	6 (1%)
Dysgueusie	8 (1%)	3 (<1%)
Trouble de la mémoire	6 (1%)	0
<b>Troubles reproductifs et des seins</b>		
Dysménorrhée	11 (2%)	2 (<1%)
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux	21 (4%)	16 (3%)
Dyspnée	8 (1%)	2 (<1%)
<b>Tissus cutanés et sous- cutanés</b>		
Éruptions cutanées	14 (3%)	11 (2%)
Acné	8 (1%)	1 (<1%)
Prurit	7 (1%)	4 (<1%)
Urticaire	7 (1%)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	10 (2%)	0
Bouffées de chaleur	7 (1%)	1 (<1%)

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables de WELLBUTRIN XL 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**

À des doses de WELLBUTRIN SR allant jusqu'à 300 mg/jour, l'incidence 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 de WELLBUTRIN XL. Cette augmentation disproportionnée de la fréquence des convulsions avec l'accroissement de la dose commande la prudence dans l'établissement de la posologie.

### Effets indésirables entraînant la cessation du traitement avec d'autres formulations

Lors d'études contrôlées par placebo chez des sujets dépressifs (987 patients recevant WELLBUTRIN SR, 385 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 7 % des patients du groupe WELLBUTRIN SR 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 WELLBUTRIN SR 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.

Lors d'une étude ouverte, non contrôlée portant sur WELLBUTRIN SR (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 %) et insomnie (1 %). 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 (n = 1 577) qui passèrent à la phase de poursuite du traitement après 8 semaines, 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 WELLBUTRIN SR.

### Effets indésirables se produisant à une fréquence d'au moins 1 % parmi les patients recevant WELLBUTRIN SR lors d'études contrôlées par placebo

Le tableau 4 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 4 - Effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence d'au moins 1 % dans tous les groupes BUP SR lors des études 203, 205 et 212**

Système organique / Terme privilégié	% EI BUP SR 100-150 (n = 382)	% EI BUP SR 200-300 (n = 491)	% EI PBO (n = 385)
<b>Organisme (en général)</b>			
Asthénie	1.8	1.6	1.6
Douleurs	1.3	2.4	2.1
Douleur thoracique	1	2.9	0.8
<b>Cardiovasculaire</b>			
Palpitations	2.9	2	1.6
Tachycardie	1.6	0.6	0.5

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>% EI BUP SR 100-150 (n = 382)</b>	<b>% EI BUP SR 200-300 (n = 491)</b>	<b>% EI PBO (n = 385)</b>
<b>Troubles de l'oreille</b>			
Acouphène	3.9	5.1	1.8
<b>Troubles oculaires</b>			
Amblyopie	2.9	2.4	1.8
<b>Troubles digestifs</b>			
Douleur abdominale	3.9	3.5	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
Flatulence	1.8	3.1	2.1
Nausées	10.7	12.6	7.5
Vomissements	1.8	3.9	1.6
<b>Infections et Infestations</b>			
Influenza	6.2	2.4	3.1
Infection	4.7	7.5	6.5
<b>Blessures, empoisonnements et procédures de complications</b>			
Blessures accidentelles	1.8	1.8	1.8
<b>Métabolisme et problèmes de nutrition</b>			
Perte d'appétit	3.1	4.5	1.6
<b>Troubles musculosquelettiques et tissus de connexions</b>			
Arthralgie	2.6	0.8	0.5
Mal de dos	1.8	4.5	3.1
Crampes aux jambes	1	0.2	0.5
Myalgie	1.6	3.3	2.9
Secousses musculaires	0.8	1	0.3
Douleur au cou	1.3	2	1.3

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>% EI BUP SR 100-150 (n = 382)</b>	<b>% EI BUP SR 200-300 (n = 491)</b>	<b>% EI PBO (n = 385)</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissement	7.1	8.6	5.5
Dysgueusie	1	1.4	0.3
Céphalées	27.5	26.9	23.4
Hypertonie	1	1.2	0.5
Migraine	0.8	1.4	1
Somnolence	2.6	2.0	2.1
Tremblements	3.1	6.1	0.8
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Agitation	1.6	3.5	1.8
Anxiété	4.5	4.3	3.1
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
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Pharyngite	1.3	2.9	1.8
Rhinite	9.9	6.7	9.6
Sinusite	1.6	2.4	2.1
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Prurit	2.4	2.2	1.6
Éruptions cutanées	2.1	4.1	1.3
Sueurs	2.4	5.1	1.6
Urticaire	0.8	1.4	0
<b>Procédures chirurgicales et médicales</b>			
Stimulation du système nerveux central	0	1.2	0.5
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Infection des voies urinaires	1	1.8	0.3
Pollakiurie	1.3	2.4	1.6
<b>Troubles vasculaires</b>			
Bouffées de chaleur	1.3	1	0.8

### 8.3 Effets indésirables identifiés peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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 d'arthropodes, fractures des os faciaux, blessure à la bouche, blessure des tissus mous, fracture du poignet, blessure au dos, aux articulations, épicondylite, commotion, chute, égratignure d'animal, fracture des membres inférieurs.

Infections et infestations : Bronchite, infection fongique, infection de l'oreille, gastro-entérite, vaginite bactérienne, cystite, herpes zoster, 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.

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

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

Troubles cardiovasculaires : Flutter auriculaire, tachycardie, tachycardie supraventriculaire.

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 hématologiques et du système lymphatique : Lymphadénopathie, anémie.

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

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

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

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 et syndrome sérotoninergique.

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 pseudo-grippaux, soif, augmentation de l'énergie, faim, malaise, frissons, soupirs respiratoires, augmentation de l'énergie, avoir froid, troubles de la cicatrisation, douleur au point d'injection, tolérance à la température.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : Raideur musculaire, douleur au cou, contractions musculaires, douleur à la mâchoire, raideur musculo-squelettiques, 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.

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

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 urétrale, dysurie, vessie hypertonique, troubles de la miction, polyurie, douleur rénale, incontinence urinaire.

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 vasculaires : Bouffées vasomotrices, froideur périphérique.

### **Effets indésirables du bupropion survenus pendant les essais cliniques et identifiés après la mise en marché à une fréquence d'au moins 1 % avec d'autres formulations ou avec une même indication**

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 ouvert de pharmacovigilance portant sur WELLBUTRIN SR en comprimés (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 [7 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 à WELLBUTRIN SR.

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.

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

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

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.

Métabolisme et nutrition : Peu fréquents : œdème et œdème périphérique. Très rare : hyponatrémie. A également été observé : glycosurie.

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

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

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

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

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)), infarctus du myocarde, phlébite et embolie pulmonaire.

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

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.

### **8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables de WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN SR est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par WELLBUTRIN XL chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (WELLBUTRIN SR ou ZYBAN<sup>MD</sup>) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Convulsions](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Des études in vitro indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre WELLBUTRIN 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 de WELLBUTRIN SR sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels il est administré.

Après l'administration de 100 mg de bupropion 3 fois par jour pendant 14 jours à 8 patients sains 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).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Dans la période de post-commercialisation, il y a eu des rapports d'événements indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance réduite à l'alcool chez des patients qui avaient bu de l'alcool durant le traitement 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Convulsions](#)).

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par le CYP2D6	EC	↓ isoenzyme CYP2D6	<p>L'isoenzyme CYP2D6 métabolise un grand nombre de médicaments, y compris la plupart des antidépresseurs (les ISRS et bon nombre d'agents tricycliques), les bêta-bloquants, les antiarythmiques et les antipsychotiques. Le bupropion n'est pas métabolisé par cette isoenzyme, mais le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs du 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 du 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 <math>C_{max}</math>, de l'ASC et de la <math>t_{1/2}</math> de la désipramine, de deux, cinq et deux fois respectivement. Cet effet a persisté pendant au moins sept jours après la dernière dose de bupropion. L'administration concomitante du bupropion avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 n'a pas été étudiée de façon rigoureuse.</p>

			<p>Un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par cet isoenzyme (comme certains bêta-bloquants, antiarythmiques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques) devrait être entrepris à la plus faible dose de la plage posologique du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, on devrait envisager le besoin de réduire la dose du médicament d'origine, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.</p>
Tamoxifène	T	↓ efficacité du tamoxifène	<p>Le tamoxifène est un pro médicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6. L'administration concomitante de ce médicament avec un puissant inhibiteur du CYP2D6 comme le bupropion peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'un métabolite primaire actif (l'endoxifène). Par conséquent, comme l'utilisation chronique d'inhibiteurs du CYP2D6 en concomitance avec le tamoxifène peut entraîner une baisse de l'efficacité du tamoxifène, le bupropion ne devrait pas être administré en association avec ce médicament, et d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées (<a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)</a>).</p>

Citalopram	EC	↑ $C_{max}$ et ASC du citalopram	<p>Le citalopram (un ISRS) n'est pas principalement métabolisé par le CYP2D6. Toutefois, dans le cadre d'une étude (étude croisée en trois périodes et par traitement séquentiel menée chez 30 volontaires en santé), le bupropion a eu pour effet d'augmenter la <math>C_{max}</math> 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.</p> <p>Dans le cadre d'une étude séquentielle, ouverte et en deux phases menée chez 64 volontaires en santé, l'administration de ritonavir (à raison de 100 mg deux fois par jour ou de 600 mg deux fois par jour) ou l'administration biquotidienne de ritonavir à 100 mg en association avec du lopinavir à 400 mg (KALETRA<sup>MD</sup>) a entraîné une diminution de l'exposition au bupropion (150-300 mg par jour) et à ses principaux métabolites, de l'ordre d'environ 20 à 80 % et de façon proportionnelle à la dose. De même, la prise unique quotidienne d'éfavirenz à 600 mg pendant deux semaines a entraîné une diminution d'environ 55 % de l'exposition à une seule dose de 150 mg de bupropion par voie orale chez 13 volontaires en santé (âgés de 18 à 55 ans). Cet effet associé à l'association du ritonavir et de KALETRA<sup>MD</sup> 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</p>
------------	----	----------------------------------	--

			<p>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<sup>MD</sup> et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.</p>
Contre-indication de la coadministration de thioridazine	T	↓ inhibition du métabolisme de thioridazine	<p>L'antipsychotique thioridazine administré seul produit un allongement de l'intervalle QTc qui est associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe ainsi qu'à la mort subite. Comme cet effet semble lié à la dose, on s'attend à ce qu'une inhibition du métabolisme de la thioridazine augmente ce risque. Selon une étude menée in vivo, les médicaments qui inhibent le CYP2D6 élèveraient la concentration plasmatique de la thioridazine. Par conséquent, l'usage concomitant de la thioridazine et de WELLBUTRIN XL est contre-indiqué (<a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p>
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	↑ toxicité aiguë du bupropion	<p>Des études effectuées sur les animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par un IMAO, la phénelzine (<a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p>

Cimétidine	EC	↑ l'ASC (16 %) et de la C <sub>max</sub> (32 %)	<p>Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés lors d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après administration orale de deux comprimés WELLBUTRIN SR 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<sub>max</sub> (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion associés.</p>
Lamotrigine	EC	↑ l'ASC du métabolite	<p>Dans une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 12 volontaires en santé, l'administration de multiples doses de bupropion à libération prolongée par voie orale, à raison de 150 mg deux fois par jour, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de 100 mg de lamotrigine. En outre, elle a été associée à une augmentation de seulement 15 % de l'ASC du métabolite de la lamotrigine (glucuronide de lamotrigine), pourcentage jugé non significatif sur le plan clinique. L'effet de la lamotrigine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion est inconnu.</p>

Lévodopa et amantadine	EC	↑ incidence d'effets neuropsychiques indésirables	Des données cliniques limitées permettent de penser qu'il existe une plus forte incidence d'effets neuropsychiques indésirables, tels que la confusion, l'agitation et le délire, chez les patients recevant du bupropion conjointement avec de la lévodopa ou de l'amantadine. Des tremblements, de l'ataxie et des étourdissements ont aussi été signalés. L'administration de WELLBUTRIN 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.
------------------------	----	---	---

<p>Clopidogrel et ticlopidine</p>	<p>EC</p>	<p>↑ concentration plasmatique - temps (ASC) de l'hydroxybupropion</p>	<p>On a démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent l'hydroxylation du bupropion catalysée par le 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.</p> <p>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 (<a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Convulsions</a>). Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie du bupropion chez les patients prenant du clopidogrel ou de la ticlopidine.</p>
-----------------------------------	-----------	--	--

Digoxine	EC	↓ l'ASC <sub>0 à 24 h</sub> de la digoxine et augmente la clairance rénale	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 <sub>0 à 24 h</sub> 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 WELLBUTRIN XL et de digoxine est nécessaire.
Coadministration de WELLBUTRIN XL et de médicaments qui prédisposent aux crises convulsives	T		On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante de comprimés WELLBUTRIN XL et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex., antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes systémiques, etc.) ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Convulsions</a> ). 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	T		Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante de WELLBUTRIN XL et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été évalué systématiquement. Par conséquent, la coadministration de WELLBUTRIN XL et de ces médicaments doit être envisagée avec prudence.
Interaction avec la nicotine par voie transdermique	EC		( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaires</a> )

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec la nourriture n'a été établie avec WELLBUTRIN XL.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

WELLBUTRIN XL (chlorhydrate de bupropion) est un antidépresseur atypique de la classe des aminocétone possédant des propriétés légèrement stimulantes sur le SNC. 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. 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 cœruleus. Cet effet est dépendant des réserves présynaptiques en noradrénaline et peut être bloqué par les antagonistes  $\alpha$ -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 mode d'action antidépressive du bupropion est inconnu, mais on présume que cette action est transmise par les mécanismes noradrénergiques (et, peut-être, dopaminergiques), plutôt que par les mécanismes sérotoninergiques. D'après les études précliniques, le bupropion bloque le recaptage de la noradrénaline (NA) et de la dopamine. Son principal métabolite, l'hydroxybupropion, qui existe chez l'homme à des taux sanguins 10 à 20 fois plus élevés que le bupropion, ne bloque que le recaptage de la noradrénaline.

Le mode d'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 [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

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]-I noradrénaline par des synaptosomes provenant de l'hypothalamus de souris ou de rat. Le métabolite thréo-amino-alcool est de 2 à 3 fois moins efficace ( $CI_{50} = 10-16$  mcM). 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.

## 10.2 Pharmacodynamique

In vitro, le bupropion et ses métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs b- adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT<sub>1A</sub>, de la glycine et de l'adénosine, et ils constituent seulement de faibles bloqueurs des récepteurs a- adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs a-2-adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et cholinergiques muscariniques.

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 13-50 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 DE<sub>50</sub> 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 (25-50 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.

## 10.3 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 WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN SR à des volontaires sains, 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<sub>max</sub>) moyennes atteintes ont été de 91 et de 143 ng/mL. À l'état d'équilibre, la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 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 mcg/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 amino-alcools, soit le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ces métabolites sont formés par hydroxylation du groupe tert-butyle et/ou par réduction du groupe carbonyle du bupropion. L'oxydation de la chaîne latérale du bupropion entraîne la formation d'un conjugué glycine de l'acide méta-chlorobenzoïque, qui est alors éliminé comme principal métabolite urinaire. 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. Le délai d'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 le CYP2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 \(CYP2D6\); 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Élimination

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente ( $Cl/F$  moyenne ( $\pm\%$  du CV) était de 135 ( $\pm 20\%$ ) et de 209 L/h ( $\pm 21\%$ ). Après administration prolongée de 150 mg de WELLBUTRIN SR 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 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 <sup>14</sup>C-bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

### Proportionnalité de la dose

On a mené une étude de biodisponibilité croisée randomisée, bidirectionnelle, à dose unique, auprès de 35 volontaires sains des deux sexes à jeun afin de déterminer la proportionnalité de deux teneurs de WELLBUTRIN XL (2 x 150 mg versus 1 x 300 mg). Le tableau suivant résume les données pharmacocinétiques. Les taux sanguins obtenus avec les comprimés de WELLBUTRIN XL à 150 mg et 300 mg sont proportionnels à la dose.

**Tableau 6 : Proportionnalité de la dose des comprimés de WELLBUTRIN XL**

Bupropion x 150 mg versus 1 x 300 mg		
Moyenne arithmétique (CV %)		
Paramètre	WELLBUTRIN XL 2 x 150 mg	WELLBUTRIN XL 1 x 300 mg
ASCT (ng.h/mL)	1648,85 ± 475,34	1676,61 ± 474,09
ASCI (ng.h/mL)	1702,69 ± 489,30	1728,34 ± 478,43
C <sub>max</sub> (ng/mL)	150,11 ± 7,22	146,88 ± 47,61
T <sub>max</sub> (h)	4,99 ± 0,76	5,20 ± 0,88
T <sub>1/2</sub> (h)	22,70 ± 7,42	21,84 ± 7,35

### Populations particulières et états pathologiques

Les facteurs ou les affections modifiant la capacité métabolique (comme une hépatopathie, l'insuffisance cardiaque, 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 dysfonction 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 :** Basées sur les données soumises et révisées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de WELLBUTRIN XL n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

- **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 effectuée auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises n'a établi aucune relation entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes. Ces données portent à croire que l'âge n'a pas d'effet notable sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées ([voir 7.1.4 Personnes âgées; 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées ou patients affaiblis](#)).
- **Origine ethnique** : L'influence de la race (asiatique, noir, caucasien) 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 sains. 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 atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, l'une chez des sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et l'autre, chez des sujets atteints d'une cirrhose légère à grave.

La première étude portait sur huit personnes souffrant d'hépatopathie alcoolique et huit témoins appariés bien portants. Bien que les valeurs moyennes d'ASC n'aient pas été significativement différentes, les valeurs d'ASC de la molécule mère, le bupropion, et du principal métabolite, l'hydroxybupropion, ont montré plus de variations chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique et une élévation d'environ 50 % par rapport à celles des volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne du principal métabolite, l'hydroxybupropion, était significativement plus longue, de 40 % environ, chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique que chez les volontaires bien portants ( $32 \pm 14$  heures et  $21 \pm 5$  heures respectivement). Pour tous les autres paramètres pharmacocinétiques, tant de la molécule mère que des métabolites, les différences entre les deux groupes étaient minimes.

La deuxième étude a été menée auprès de 17 sujets présentant une atteinte hépatique ( $n = 9$ , atteinte légère ou de stade A selon la classification de Child-Pugh;  $n = 8$ , atteinte grave ou de stade C selon la classification de Child-Pugh) ainsi que huit témoins appariés bien portants. Dans le groupe présentant une atteinte grave, la valeur d'ASC moyenne du bupropion était trois fois plus élevée que les valeurs témoins, la clairance moyenne étant réduite en proportion. La demi-vie plasmatique et la  $C_{max}$  moyennes étaient plus élevées, de 40 % et de 70 % respectivement. Quant aux principaux métabolites, leur ASC moyenne montrait une hausse d'environ 30 à 50 %, la clairance moyenne étant réduite proportionnellement. La  $C_{max}$  moyenne était réduite de 30 à 70 %, tandis que la demi-vie plasmatique moyenne était trois fois plus élevée.

Dans le groupe présentant une atteinte légère, bien qu'il n'y ait pas eu de hausse statistiquement significative des valeurs moyennes par rapport aux témoins, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques était plus marquée chez les sujets atteints; chez un

sous-groupe d'un à trois sujets (selon le paramètre pharmacocinétique examiné), les valeurs individuelles se situaient dans l'intervalle observé chez les sujets gravement atteints. En ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques des principaux métabolites, les différences entre les groupes étaient minimales.

Le traitement des patients souffrant d'une atteinte hépatique devrait être institué selon une posologie réduite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Modification posologique, Atteinte hépatique](#)).

- **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.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 15 à 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

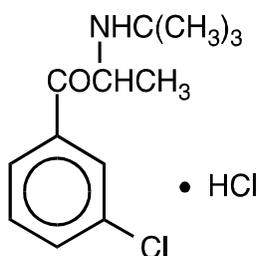
#### Substance pharmaceutique

Nom propre: Chlorhydrate de bupropion

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

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$  276,2 daltons

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques :

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

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.4 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

#### Trouble dépressif majeur

Tableau 7 – Résumé des aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai pour le trouble dépressif majeur

Essai n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130926	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupe parallèle	WELLBUTRIN XL- 300-450mg/jour (450 mg pris en deux doses fractionnées – 300 mg le matin, suivi de 150 mg 8 heures plus tard) par voie orale Période de traitement de 8 semaines	135	18-65	59/76
		Placebo escitalopram par voie orale Période de traitement de 8 semaines	132	18-62	56/76
AK130927	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupe parallèle	WELLBUTRIN XL 300-450mg/jour (450 mg pris en deux doses fractionnées – 300 mg le matin, suivi de 150 mg 8 heures plus tard), par voie orale Période de traitement de 8 semaines	141	19-71	56/85

		Escitalopram 10-20 mg/jour, une fois par jour par voie orale Placebo Période de traitement de 8 semaines	141	19-73	53/88
<b>AK130931</b>	Multicentrique, à groupe para allèle, à double insu, à répartition aléatoire	WELLBUTRIN XL 300-450 mg/jour (450 mg en dose unique ou fractionnées 300 mg le matin suivi de 150 mg 8 heures plus tard), par voie orale Période de traitement de 8 semaines	135	20-68	46/89
		Placebo par voie orale Période de traitement de 8 semaines	139	19-69	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.

### **Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

**Tableau 8 – Résumé des aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai pour la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

Essai no	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
<b>AK130930</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double	WELLBUTRIN XL 150 – 300 mg/jour par voie orale	140	42,1 (19 – 71)	35 / 105

	insu	Placebo par voie orale Traitement de 7 mois	132	43,0 (22 – 68)	37 / 95
<b>AK130936</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu	WELLBUTRIN XL 150 – 300 mg/jour par voie orale traitement de 7 mois	156	41,8 (20 – 78)	53 / 103
		Placebo par voie orale traitement de 7 mois	150	42,7 (22 – 78)	46 / 104
<b>100006</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu	WELLBUTRIN XL 150 – 300 mg/jour par voie orale traitement de 7 mois	238	41.2 (19 – 69)	74 / 164
		Placebo par voie orale traitement de 7 mois	226	40.9 (18 –70)	68 / 158

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 (70 %) et dont la moyenne d'âge était de 75 ans.

#### 14.5 Résultats de l'étude

##### Trouble dépressif majeur

**Tableau 8 – Résultats des essais AK130926, AK130927 et AK130931 pour le trouble dépressif majeur**

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
Puisque la méthodologie des essais AK130926 et AK130927 était identique, on a procédé à une analyse combinée des données.		
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 sous WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo. On a démontré une efficacité supérieure dans le groupe sous WELLBUTRIN XL 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		

<p>semaines (LOCF). On a démontré une efficacité statistiquement supérieure du groupe WELLBUTRIN XL sur le groupe placebo dans l'analyse en intention de traiter ainsi que dans le groupe ayant reçu la dose visée (300 mg/jour).</p>		
<p><b>Résultats de l'essai AK130931</b></p> <p>En ce qui concerne le principal critère d'évaluation, les sujets traités par WELLBUTRIN XL 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 <math>p = 0,018</math>).</p>	<p>Ils ont également présenté une amélioration significative dans les scores totaux du clinicien (IDS- C; LOCF <math>p &lt; 0,001</math>) et la sous-échelle de l'IDS-SR portant sur le plaisir, l'énergie et l'intérêt (LOCF <math>p = 0,007</math>).</p>	<p>Le changement moyen du score IDS-SR à la semaine 8 (observé) était significativement plus marqué dans le groupe traité par WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo (moyenne WELLBUTRIN XL -24,4 vs -19,3; <math>p = 0,005</math>).</p>

### Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

**Tableau 10 – Résultats des essais AK130926, AK130927 et AK130931 pour la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
<p>L'efficacité de WELLBUTRIN XL pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients externes adultes 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.</p>	<p>Au début de l'étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou WELLBUTRIN XL 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 WELLBUTRIN XL dans les 3 études étaient de</p>	<p>Dans les 3 études, le pourcentage de patients sans dépression à la fin du traitement était significativement plus élevé avec WELLBUTRIN XL 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 sans dépression dans les 3 études regroupées de 84,3 % vs 72,0 %.</p>

	257 à 280 mg/jour.	
--	--------------------	--

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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 posologie utilisée allait jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Dans une étude de 55 semaines chez le rat, une augmentation, liée à la dose, de la fréquence de la coloration jaune du poil autour de la région 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 positif dans la rate des mâles à la posologie de 100 mg/kg/jour.

Lors d'études à l'aide de doses répétées chez le chien, administrées pendant une période allant jusqu'à 50 semaines, on a constaté à l'occasion une augmentation de la salivation, des vomissements et une sécheresse du museau ou de la bouche. Des tremblements et une faiblesse ont généralement 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.

### **Carcinogénicité**

Des études à vie sur la cancérogénicité ont été effectuées chez le rat et la souris, à des doses de bupropion atteignant 300 et 150 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement environ dix et deux fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, selon un rapport mg/m<sup>2</sup>. 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 mg/kg/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 une réaction limite positive (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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Lors d'une étude de reproduction et de fécondité sur deux générations, avec des rats Long Evans recevant par gavage des doses de bupropion de 100, 200 et 300 mg/kg/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 mâles/femelles 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, selon un rapport mg/m<sup>2</sup>). Ces études n'ont pas révélé d'effet nocif du bupropion sur le fœtus.

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

**PrWELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL**

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, USP  
150 mg et 300 mg

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

**Pourquoi WELLBUTRIN XL est-il utilisé?**

WELLBUTRIN XL a été prescrit pour vous par votre médecin pour :

- 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.

WELLBUTRIN XL ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 18 ans.

**Comment WELLBUTRIN XL agit-il?**

WELLBUTRIN XL est un antidépresseur. On croit que WELLBUTRIN XL agit en bloquant le recaptage de produits chimiques dans le cerveau, appelés noradrénaline et dopamine, qui sont associés à la dépression.

**Quels sont les ingrédients dans WELLBUTRIN XL?**

**Ingrédients médicinaux :** Chlorhydrate de bupropion

**Ingrédients non médicinaux :** Alcool éthylique dénaturé, éthylcellulose, béhénate de glycérol, alcool isopropylique, copolymère d'acide méthacrylique en dispersion, alcool butylique, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone, propylèneglycol, vernis laque, gel de silice, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, colorants FDC rouge et bleu (150 mg), oxyde de fer noir (300 mg)

**WELLBUTRIN XL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés de 150 et 300 mg pour administration une fois par jour

**Ne prenez pas WELLBUTRIN XL si vous :**

- avez une allergie connue à WELLBUTRIN SR, au bupropion ou à l'un des ingrédients que l'on retrouve dans les comprimés de WELLBUTRIN XL;
- prenez tout autre médicament contenant du bupropion comme WELLBUTRIN SR ou ZYBAN<sup>MD</sup>;
- souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, comme par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale;
- êtes un buveur excessif et vous venez d'arrêter de boire ou prenez des benzodiazépines (ou autres sédatifs);
- prenez des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., sulphate de phénelzine, moclobémide);
- prenez l'antipsychotique thioridazine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre WELLBUTRIN XL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- vous avez déjà eu une mauvaise réaction au WELLBUTRIN XL ou tout autres ingrédients non-médicinaux;
- vous avez déjà eu des crises ou des convulsions dans le passé;
- 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 avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous souffrez d'un diabète traité avec 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 WELLBUTRIN 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 WELLBUTRIN XL;
- vous avez pris ou êtes présentement sur des opiacés, cocaïne ou stimulants;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.

**Conduite de véhicules ou maniement de machines**

WELLBUTRIN 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 WELLBUTRIN XL n'entrave pas vos capacités.

## **Effets sur la grossesse et les nouveau-nés**

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés dont la mère avait pris des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents, tel que WELLBUTRIN XL tard durant la grossesse ont manifesté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et un gavage. Les symptômes suivants ont été rapportés : difficultés à respirer ou à s'alimenter, convulsions, muscles tendus ou trop relaxés, agitation et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, le récent antidépresseur 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 récent, vous devriez discuter avec votre médecin les risques et les 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**

WELLBUTRIN XL peut déclencher une crise de glaucome. Consulter immédiatement un médecin si vous ressentez de la douleur aux yeux, un changement de la vision, une enflure ou des rougeurs dans ou autour de l'œil.

Si vous prenez ou avez déjà pris d'autres médicaments pour la dépression appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), parlez-en avec votre médecin avant de prendre WELLBUTRIN XL.

## **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 mal à autrui. Si cela vous arrivait, ou arrivait à une personne dont vous avez la charge ou dont vous vous occupez, consultez immédiatement votre médecin. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation.

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec WELLBUTRIN XL :**

- 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 WELLBUTRIN XL.

#### **Comment prendre WELLBUTRIN XL :**

- Prenez votre comprimé de WELLBUTRIN XL à la même heure chaque jour. Si vous avez des difficultés avec ce régime posologique, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.
- **WELLBUTRIN XL est formulé pour se prendre en un seul comprimé, une fois par jour et ne devrait pas être confondu avec d'autres formulations contenant du bupropion.**
- Avalez votre comprimé de WELLBUTRIN 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 WELLBUTRIN XL que vous ou les patients sous 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 habituelle pour adulte :**

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

## **Trouble dépressif majeur**

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

## **Prévention de la dépression saisonnière**

La posologie initiale de WELLBUTRIN XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour le matin. On peut augmenter la dose de WELLBUTRIN XL à la dose maximale de 300 mg/jour après 1 semaine. La dose de WELLBUTRIN XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour, à prendre une fois par jour le matin. Si vous prenez 300 mg/jour durant l'automne et l'hiver, on devrait réduire votre dose à 150 mg/jour 2 semaines avant de cesser.

## **Surdosage :**

Si vous prenez trop de comprimés de WELLBUTRIN XL, vous pourriez augmenter votre risque d'avoir des convulsions ou avoir d'autres effets secondaires, incluant la syndrome sérotonnnergique.

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

## **Dose oubliée :**

On devrait prendre WELLBUTRIN 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.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à WELLBUTRIN XL ?**

Comme d'autres médicaments, WELLBUTRIN XL peut causer des effets secondaires. Vous pourriez ne pas tous les ressentir. Pour la plupart des patients, ces effets secondaires sont généralement très mineurs et temporaires. Par contre, certains peuvent être sérieux. Certains effets secondaires peuvent être reliés au dosage. Consultez votre médecin si vous manifestez ces effets secondaires indésirables ou d'autres, car il faudra peut-être ajuster la dose.

Les effets secondaires les plus fréquents de WELLBUTRIN 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.

### Problèmes émotifs et comportementaux nouveaux ou plus graves

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 [7 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 récents ont présenté des symptômes comme des difficultés à respirer ou à s'alimenter, de l'agitation et pleuraient constamment. Si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible. Pour plus de renseignements, consultez la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### Risque de convulsions

L'incidence globale des convulsions avec WELLBUTRIN XL était d'environ 0,1 % à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Convulsions</b> (perte de conscience avec tremblement incontrôlable (crise épileptique))			√*

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques graves</b> (éruption cutanée rouge et grumeleuse ou boursouflée, enflure de la face ou de la gorge, difficulté à respirer, écoulement, évanouissement, forte douleur musculaire ou articulaire)			√*
<b>Troubles hépatiques</b> incluant hépatite et jaunisse (symptômes comprennent nausées, vomissement, perte de l'appétit accompagnée de démangeaisons, yeux ou peau jaune, urine foncée)		√*	
<b>Mauvaise maîtrise de la glycémie</b>	√		
<b>Incapacité à uriner</b>		√	
<b>Hallucinations</b> , délire, idées paranoïdes (penser ou croire à des choses qui n'existent pas)		√	
<b>Comportement agressif</b>		√	
<b>Faible taux de sodium dans le sang</b> (fatigue, faiblesse, confusion combinée avec des muscles douloureux, raides ou manquant de coordination)		√*	
<b>Problèmes émotifs ou comportementaux nouveaux ou s'aggravant</b>		√*	
<b>Augmentation de la pression sanguine</b>	√		
<b>Syndrome sérotoninergique / toxicité sérotoninergique:</b> instabilité mentale telle de l'agitation, des hallucinations, de la confusion ou d'autres changements dans l'état			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
mental; problèmes de coordinations, des spasmes musculaires qui ne sont pas contrôlés ou des contractions musculaires (reflexes hyperactifs); nervosité, tremblements, frissons, rythme cardiaque rapide, baisse ou hausse de pression artérielle, transpiration ou fièvre, nausée, vomissement ou diarrhée, rigidité musculaire (raideur musculaire), tremblements, perte de contrôle musculaire			

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

L'incidence globale des convulsions avec WELLBUTRIN XL était d'environ 0,1 % à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques.

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

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Si vous notez des effets imprévus pendant que vous prenez WELLBUTRIN XL, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

ou

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

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

### **Entreposage :**

- Gardez tout médicament hors de portée des enfants.
- Conservez WELLBUTRIN XL à température ambiante (15 à 25°C).
- Gardez le contenant fermé.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre WELLBUTRIN XL, veuillez retourner les médicaments qui restent à votre pharmacien.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de WELLBUTRIN XL :**

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

Le présent dépliant a été rédigé par :

### **Bausch Health, Canada Inc.**

2150 boulevard St-Elzéar ouest

Laval (Québec) H7L 4A8

[www.bauschhealth.ca](http://www.bauschhealth.ca)

Dernière révision : 10 juin 2021