

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL**

**Chlorhydrate de bupropion**

**Comprimés à libération prolongée, USP  
150 et 300 mg**

**Antidépresseur**

**Nom :**

Valeant Canada S.E.C.

**Date de révision:**

3 juillet 2020

**Adresse :**

2150 boulevard St-Elzéar ouest  
Laval (Québec)  
H7L 4A8

**Numéro de contrôle : 237179**

<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE .....	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
<b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	40
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	41

**WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL**  
**(chlorhydrate de bupropion)**  
**Comprimés à libération prolongée, USP**

**PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

**Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux</b>
Oral	Comprimés : 150 et 300 mg	Le comprimé contient : 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).

*Pour des renseignements complets, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes**

**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, 4<sup>th</sup> 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.

**Pédiatrie : (< 18 ans)**

**WELLBUTRIN XL n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation).**

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

- traités à l'aide de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- souffrant de troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, parce qu'on a observé une fréquence plus élevée de convulsions chez les patients traités pour la boulimie avec la formulation de bupropion à libération immédiate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

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);
- 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.

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.

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

#### **Enfants : Données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo**

- Des analyses récentes 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-agression 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.**

### **Convulsions**

Les patients doivent être avisés que WELLBUTRIN XL contient le même principe actif (chlorhydrate de bupropion) que ZYBAN<sup>MD</sup> et WELLBUTRIN<sup>MD</sup> SR. WELLBUTRIN XL NE doit PAS être administré aux patients qui prennent un médicament contenant du chlorhydrate de bupropion (voir CONTRE-INDICATIONS).

On ne devrait pas excéder la dose recommandée des comprimés à libération prolongée de bupropion, puisque le bupropion est associé à un risque de convulsions relié à la dose. 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 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).

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<sup>MD</sup> SR ou à ZYBAN<sup>MD</sup>.

### **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.

### **Risque d'hépatotoxicité**

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

### **Détérioration clinique et suicide**

La possibilité de tentative de suicide chez les patients atteints d'une dépression profonde est inhérente à la maladie et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission notable. Les patients souffrant de dépression peuvent ressentir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

Il est à noter qu'une relation causale entre le traitement par les ISRS ou d'autres antidépresseurs 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.

### **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.

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 Interaction avec l'alcool).

### **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<sup>MD</sup> SR que chez ceux du groupe placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE : 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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.

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

Dans les essais cliniques, WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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.

## **Effets cardiovasculaires**

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

Les données d'une étude 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>®</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.

## **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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **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.

## **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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Hyponatrémie**

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés très rarement avec le bupropion (voir 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.

### **Risques professionnels**

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

### **Syndrome Sérotoninergique :**

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

### **Populations particulières**

#### **Grossesse, travail et accouchement**

Comme aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte, 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<sup>MD</sup> 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **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.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

**WELLBUTRIN XL n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation.** Voir aussi INDICATIONS, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières-Enfants).

### **Personnes âgées**

Des quelque 6 000 patients ayant participé aux essais cliniques sur le bupropion en comprimés à libération prolongée (études sur la dépression et l'abandon du tabac), 275 étaient âgés d'au moins 65 ans, et 47 avaient au moins 75 ans. En outre, plusieurs centaines de patients de 65 ans et plus ont pris part à des essais cliniques sur le bupropion à libération immédiate (études sur la dépression). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, d'autres données provenant de l'expérience clinique n'ont pas révélé non plus de différence dans la réponse thérapeutique entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

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

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être plus élevé chez les patients 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique ou rénale).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

### **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 étaient 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 %).

## **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

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

### **Trouble dépressif majeur (TDM)**

Le tableau 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 EFFETS INDÉSIRABLES, ÉTUDES PROSPECTIVES AYANT ÉVALUÉ LES EFFETS INDÉSIRABLES SUR LA FONCTION SEXUELLE.)

**Tableau 2 : Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur le TDM**  
**Événements indésirables survenus au cours du traitement à une incidence d'au moins 1 % chez les patients prenant WELLBUTRIN XL (avec une incidence supérieure à celle du groupe placebo)**

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

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo	WELLBUTRIN XL
		n = 412	n = 411
	Augmentation de la fréquence cardiaque	0	6 (1 %)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Baisse de l'appétit	14 (3 %)	19 (5 %)
Troubles musculosquelettiques	Myalgie	7 (2 %)	10 (2 %)
Troubles du système nerveux	Étourdissements	15 (4 %)	32 (8 %)
	Tremblements	4 (< 1 %)	17 (4 %)
	Dysgueusie	2 (< 1 %)	12 (3 %)
Troubles psychiatriques	Insomnie	17 (4 %)	40 (10 %)
	Irritabilité	16 (4 %)	17 (4 %)
	Anxiété	8 (2 %)	21 (5 %)
	Agitation	8 (2 %)	11 (3 %)
	Insomnie d'endormissement	4 (< 1 %)	5 (1 %)
	Insomnie du milieu de la nuit	3 (< 1 %)	5 (1 %)
	Attaques de panique	1 (< 1 %)	5 (1 %)
Troubles respiratoires	Toux	6 (1 %)	10 (2 %)
Tissus cutanés et sous-cutanés	Hyperhidrose	5 (1 %)	9 (2 %)
	Rash	5 (1 %)	11 (3 %)
	Prurit	5 (1 %)	6 (1 %)
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur	2 (< 1 %)	5 (1 %)
	Hypertension	3 (< 1 %)	5 (1 %)

#### Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Le tableau 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**

**Événements indésirables survenus au cours du traitement à une incidence d'au moins 1 % chez les patients prenant WELLBUTRIN XL (avec une incidence supérieure à celle du groupe placebo)**

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo	WELLBUTRIN XL
		n = 511	n = 537
Troubles gastro-intestinaux	Bouche sèche	79 (15 %)	137 (26 %)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo	WELLBUTRIN XL
		n = 511	n = 537
	Nausées	39 (8 %)	68 (13 %)
	Constipation	10 (2 %)	47 (9 %)
	Flatulences	17 (3 %)	30 (6 %)
	Douleur abdominale	2 (< 1 %)	11 (2 %)
	Maux de dents	5 (< 1 %)	8 (1 %)
Troubles vasculaires	Hypertension	0	10 (2 %)
	Bouffées de chaleur	1 (< 1 %)	7 (1 %)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Baisse de l'appétit	6 (1 %)	20 (4 %)
Troubles respiratoires	Toux	16 (3 %)	21 (4 %)
	Dyspnée	2 (< 1 %)	8 (1 %)
Troubles du système	Céphalées	138 (27 %)	182 (34 %)
	Étourdissements	23 (5 %)	31 (6 %)
	Tremblements	6 (1 %)	18 (3 %)
	Dysgueusie	3 (< 1 %)	8 (1 %)
	Trouble de la mémoire	0	6 (1 %)
Troubles généraux	Sentiment d'agitation	8 (2 %)	17 (3 %)
	Soif	3 (< 1 %)	6 (1 %)
	Douleur thoracique	2 (< 1 %)	6 (1 %)
Troubles psychiatriques	Insomnie	58 (11 %)	84 (16 %)
	Anxiété	22 (4 %)	28 (5 %)
	Insomnie du milieu de la nuit	7 (1 %)	12 (2 %)
	Rêves anormaux	5 (< 1 %)	11 (2 %)
	Agitation	4 (< 1 %)	11 (2 %)
	Insomnie d'endormissement	3 (< 1 %)	11 (2 %)
	Troubles de l'attention	4 (< 1 %)	7 (1 %)
Infections et infestations	Nasopharyngite	62 (12 %)	71 (13 %)
	Infections des voies respiratoires supérieures	43 (8 %)	47 (9 %)
	Sinusite	20 (4 %)	27 (5 %)
	Infections des voies urinaires	5 (< 1 %)	8 (1 %)
	Pharyngite streptococcale	3 (< 1 %)	6 (1 %)

Système organique	Terme privilégié	Résultats regroupés	
		Placebo	WELLBUTRIN XL
		n = 511	n = 537
Tissus cutanés et sous-cutanés	Rash	11 (2 %)	14 (3 %)
	Acné	1 (< 1 %)	8 (1 %)
	Prurit	4 (< 1 %)	7 (1 %)
	Urticaire	0	7 (1 %)
Troubles musculosquelettiques	Myalgie	11 (2 %)	14 (3 %)
	Douleur aux extrémités	10 (2 %)	14 (3 %)
	Crampes musculaires	1 (< 1 %)	7 (1 %)
Troubles de l'oreille	Acouphène	3 (< 1 %)	18 (3 %)
Troubles reproductifs	Dysménorrhée	2 (< 1 %)	11 (2 %)
Troubles oculaires	Vision trouble	3 (< 1 %)	7 (1 %)

**Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques avec WELLBUTRIN XL (< 1 %)**

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.

**Troubles hématologiques et du système lymphatique :** Lymphadénopathie, anémie.

**Troubles cardiovasculaires :** Flutter auriculaire, tachycardie, tachycardie supraventriculaire.

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

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

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

**Troubles généraux et liés au site d'administration :** Douleur, œdème périphérique, asthénie, sentiment d'anormalité, avoir chaud, symptômes 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 du système immunitaire :** Allergie saisonnière, hypersensibilité au médicament, allergie au latex, hypersensibilité, allergies alimentaires.

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

**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 moux, fracture du poignet, blessure au dos, aux articulations, épicondylite, commotion, chute, égratignure d'animal, fracture des membres inférieurs.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Troubles vasculaires :** Bouffées vasomotrices, froideur périphérique.

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

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> SR ou ZYBAN<sup>MD</sup>). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

À des doses de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> SR, 385 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 7 % des patients du groupe WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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.

### **Effets indésirables se produisant à une fréquence d'au moins 1 % parmi les patients recevant WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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 (%)**

**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	Effet indésirable	% EI	% EI	% EI
		BUP SR 100-150 (n = 382)	BUP SR 200-300 (n = 491)	PBO (n = 385)

Système	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI PBO (n = 385)	
Organisme (en général)	Asthénie	1,8	1,6	1,6	
	Syndrome grippal	6,2	2,4	3,1	
	Céphalées	27,5	26,9	23,4	
	Infection	4,7	7,5	6,5	
	Blessures accidentelles	1,8	1,8	1,8	
	Douleur	1,3	2,4	2,1	
	Douleur abdominale	3,9	3,5	1,6	
	Mal de dos	1,8	4,5	3,1	
	Douleur thoracique	1	2,9	0,8	
	Douleur au cou	1,3	2	1,3	
	Cardiovasculaire	Bouffées de chaleur	1,3	1	0,8
		Migraine	0,8	1,4	1
		Palpitations	2,9	2	1,6
Tachycardie		1,6	0,6	0,5	
Digestif	Anorexie	3,1	4,5	1,6	
	Constipation	6,5	10,8	6,8	
	Diarrhée	3,9	5,9	5,7	
	Sécheresse buccale	13,1	16,5	7	
	Dyspepsie	4,2	4,7	4,4	
	Flatulences	1,8	3,1	2,1	
	Nausées	10,7	12,6	7,5	
Musculo- squelettique	Vomissements	1,8	3,9	1,6	
	Arthralgie	2,6	0,8	0,5	
	Crampes aux jambes	1	0,2	0,5	
	Myalgie	1,6	3,3	2,9	
Système nerveux	Secousses musculaires	0,8	1	0,3	
	Agitation	1,6	3,5	1,8	
	Anxiété	4,5	4,3	3,1	
	Stimulation du SNC	0	1,2	0,5	
	Étourdissement	7,1	8,6	5,5	
	Hypertonie	1	1,2	0,5	
	Insomnie	7,9	11,4	6,5	
	Irritabilité	2,4	3,9	1,6	
	Réduction de la libido	1	0,6	0,5	
	Nervosité	4,5	4,1	2,6	
	Somnolence	2,6	2,0	2,1	
Respiratoire	Tremblements	3,1	6,1	0,8	
	Pharyngite	1,3	2,9	1,8	
	Rhinite	9,9	6,7	9,6	

Système	Effet indésirable	% EI	% EI	% EI
		BUP SR 100-150 (n = 382)	BUP SR 200-300 (n = 491)	PBO (n = 385)
	Sinusite	1,6	2,4	2,1
Peau	Prurit	2,4	2,2	1,6
	Rash	2,1	4,1	1,3
	Sueurs	2,4	5,1	1,6
	Urticaire	0,8	1,4	0
Organes des sens	Amblyopie	2,9	2,4	1,8
	Dysgueusie	1	1,4	0,3
	Acouphène	3,9	5,1	1,8
Urogénital	Infection des voies urinaires	1	1,8	0,3
	Pollakiurie	1,3	2,4	1,6

Lors d'une étude ouverte, non contrôlée portant sur WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> SR.

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<sup>MD</sup> 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 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<sup>MD</sup> SR.

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

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

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

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

**Sang et système lymphatique :** Peu fréquent : ecchymoses. Ont également été observés : anémie, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopenie et thrombocytopenie.

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

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

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

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

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

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

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

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> SR ou ZYBAN<sup>MD</sup>) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

## **Aperçu**

Des études *in vitro* indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). 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<sup>MD</sup> 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).

## **Interactions médicamenteuses**

### ***Médicaments métabolisés par le CYP2D6 :***

L'isoenzyme CYP2D6 métabolise un grand nombre de médicaments, y compris la plupart des antidépresseurs (les ISRS et bon nombre d'agents tricycliques), les bêta-bloquants, les antiarythmiques et les antipsychotiques. 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 C<sub>max</sub>, de l'ASC et de la t<sub>1/2</sub> de la désipramine, de deux, cinq et deux fois respectivement. Cet effet a persisté pendant au moins sept jours après la dernière dose de bupropion. L'administration concomitante du bupropion avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 n'a pas été étudiée de façon rigoureuse.

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

## **Tamoxifène**

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

## **Citalopram**

Le citalopram (un ISRS) n'est pas principalement métabolisé par le CYP2D6. Toutefois, dans le cadre d'une étude (*étude croisée en trois périodes et par traitement séquentiel menée chez 30 volontaires en*

*santé*), le bupropion a eu pour effet d'augmenter la  $C_{max}$  et l'ASC du citalopram de 30 % et de 40 %, respectivement. Le citalopram n'a pas modifié de façon significative les propriétés pharmacocinétiques du bupropion dans cette étude.

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>®</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 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>®</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 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>®</sup> et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.

### ***Contre-indication de la coadministration de thioridazine***

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

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

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

### ***Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)***

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

### ***Cimétidine***

Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés lors d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après administration orale de deux comprimés WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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  $C_{max}$  (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion associés.

### ***Lamotrigine***

Dans une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 12 volontaires en santé, l'administration de

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

### ***Lévodopa et amantadine***

Des données cliniques limitées permettent de penser qu'il existe une plus forte 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.

### ***Clopidogrel et ticlopidine***

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. L'ASC du bupropion a augmenté de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec la ticlopidine. Par conséquent, l'administration concomitante de bupropion et du clopidogrel ou de la ticlopidine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bupropion et une réduction des concentrations d'hydroxybupropion. Cela pourrait diminuer l'efficacité du bupropion et pourrait également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la concentration du bupropion, comme les convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, convulsions). Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie du bupropion chez les patients prenant du clopidogrel ou de la ticlopidine.

### ***Digoxine :***

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

### ***Coadministration de WELLBUTRIN XL et de médicaments qui prédisposent aux crises convulsives***

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.) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On aura recours à de faibles doses initiales et à une augmentation graduelle de la dose, le cas échéant.

### ***Autres médicaments agissant sur le SNC***

Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante 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**

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires)

### **Interactions avec l'alcool**

Dans la période de post-commercialisation, il y a eu des rapports d'événements indésirables



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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

### **Posologie recommandée et modification posologique :**

#### 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 dès la première semaine après le début du traitement. 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.

#### 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. 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.

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

### **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.

### **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.

Lorsqu'on substitue WELLBUTRIN XL aux comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> SR, ZYBAN<sup>MD</sup> ou tout autre médicament contenant du bupropion.

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

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveaux-nés ayant été exposés à WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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 PRÉCAUTIONS). 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). 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).

### ***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 également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dose ne doit pas dépasser 150 mg par jour ou 150 mg aux deux jours chez ces patients. Toute réduction théorique de la dose fondée sur les résultats des études pharmacocinétiques peut entraîner des concentrations toxiques de médicaments chez ce groupe de patients (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### ***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 ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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.

### ***Pédiatrie :***

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

## **SURDOSAGE**

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

En plus des événements rapportés dans la section *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<sup>MD</sup> SR (chlorhydrate de bupropion) sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3 000 mg de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> ou de WELLBUTRIN XL seul comprenaient hallucinations, évanouissement, arrêt respiratoire, amnésie et tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage polymédicamenteux impliquant WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> seul ont été signalés chez des patients qui avaient absorbé des doses importantes de WELLBUTRIN<sup>MD</sup>. 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 supratherapeutiques (doses juste au-dessus de la dose quotidienne maximale recommandée, par exemple 600 à 800 mg). Le traitement par WELLBUTRIN<sup>®</sup> XL doit être interrompu si les patients développent une combinaison de symptômes pouvant inclure une hyperthermie, une rigidité, des myoclonies, une instabilité autonome avec des fluctuations rapides possibles des signes vitaux, des changements d'état mental, y compris la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma et un soutien un traitement symptomatique doit être instauré.

### **Traitement du surdosage**

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, consultez le centre antipoison de votre région.

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

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

Étant donné que 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).

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

WELLBUTRIN XL (chlorhydrate de bupropion) est un antidépresseur de la classe des aminocétone. Il n'est pas chimiquement apparenté aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques, aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ni à d'autres antidépresseurs connus. Sa structure ressemble de très près à celle du diéthylpropion; il est apparenté aux phényléthylamines.

### **Mode d'action**

Le 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 Effets indésirables).

### **Pharmacodynamie**

*In vitro*, le bupropion et ses principaux métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs bêta-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 ( $\alpha$ -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, sérotoninergiques, 5-HT<sub>2</sub> et cholinergiques muscariniques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites ne bloquent pas l'activité des monoamine-oxydases A et B. Le bupropion et ses principaux métabolites ne présentent aucune affinité significative pour le système du transport de la 5-HT.

### **Pharmacocinétique**

#### ***Absorption***

Le bupropion n'a pas été administré à l'humain par voie intraveineuse. C'est la raison pour laquelle la biodisponibilité absolue des comprimés 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<sup>MD</sup> 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<sub>ss</sub>/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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

### ***Élimination***

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F moyenne (±% du CV) était de 135 (±20 %) et de 209 L/h (±21 %). Après administration prolongée de 150 mg de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> 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  $^{14}\text{C}$ -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 5 : Proportionnalité de la dose des comprimés de WELLBUTRIN XL**

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

### **Populations et conditions particulières**

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.

#### ***Pédiatrie***

La pharmacocinétique de WELLBUTRIN XL chez les personnes de moins de 18 ans n'a pas encore été établie.

#### ***Gériatrie***

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une analyse des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre provenant de plusieurs études d'efficacité sur la dépression effectuées auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises n'a établi aucune relation entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes. Ces données portent à croire que l'âge n'a pas d'effet notable sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a

indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ainsi que POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### ***Race***

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  $C_{max}$  ( $p = 0,8184$ ).

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

Le traitement des patients souffrant d'une atteinte hépatique devrait être institué selon une posologie réduite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### ***Effet du tabagisme***

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**



Conserver à une température de 15 à 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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.

En plus de la teneur de chlorhydrate de bupropion indiquée sur l'étiquette, chaque comprimé de 150 mg contient les ingrédients inactifs suivants : 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 et des colorants FDC rouge et bleu.

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.

En plus de la teneur de chlorhydrate de bupropion indiquée sur l'étiquette, chaque comprimé de 300 mg contient les ingrédients inactifs suivants : 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 et de l'oxyde de fer noir.

Les comprimés de WELLBUTRIN XL à 150 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés. Les comprimés de WELLBUTRIN XL à 300 mg sont offerts en flacons de 90 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

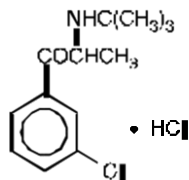
#### Principe actif

*Dénomination commune :* Chlorhydrate de bupropion

*Dénomination chimique :* (±)-1-(3-chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-propanone hydrochloride

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

*Formule développée :*



#### *Propriétés physicochimiques :*

Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche possédant une légère odeur particulière et dont la solubilité maximale dans l'eau est de 312 mg/mL @ 25°C.

## ESSAIS CLINIQUES

### TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

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

Essai n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130926	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupe parallèle  Placebo escitalopram	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  escitalopram Placebo  Période de traitement de 8 semaines	WELLBUTRIN XL n = 135  Placebo n = 132	WELLBUTRIN XL 18-65  Placebo 18-62	WELLBUTRIN® XL 59/76  Placebo 56/76
AK130927	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupe parallèle  Placebo escitalopram	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  Escitalopram-10-20 mg/jour, une fois par jour, par voie orale  Placebo  Période de traitement de 8 semaines	WELLBUTRIN® XL n = 141  Placebo n = 141	WELLBUTRIN® XL 19-71  Placebo 19-73	WELLBUTRIN® XL 56/85  Placebo 53/88
AK130931	Multicentrique, à groupe par parallèle, à double insu, à répartition aléatoire  Placebo	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  Placebo  Période de traitement de 8 semaines	WELLBUTRIN XL n = 135  Placebo n = 139	WELLBUTRIN XL 20-68  Placebo 19-69	WELLBUTRIN® XL 46/89  Placebo 43/96

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

## **Résultats d'études**

### **Résultats des essais AK130926 et 130927**

Puisque la méthodologie des essais AK130926 et 130927 était identique, on a procédé à une analyse combinée des données.

#### **Efficacité après 8 semaines (dernières observations rapportées – LOCF)**

Lorsque l'on considère toutes les variables d'efficacité, les données combinées des études AK130926 et AK130927 montrent que l'efficacité dans le traitement du trouble dépressif majeur était constamment supérieure dans le groupe 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 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).

### **Résultats de l'essai AK130931**

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  $p = 0,018$ ). Ils ont également présenté une amélioration significative dans les scores totaux du clinicien (IDS-C; LOCF  $p < 0,001$ ) et la sous-échelle de l'IDS-SR portant sur le plaisir, l'énergie et l'intérêt (LOCF  $p = 0,007$ ).

Le changement moyen du score IDS-SR à la semaine 8 (observé) était significativement plus marqué dans le groupe traité par WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo (moyenne WELLBUTRIN XL -24,4 vs -19,3;  $p = 0,005$ ).

## **PRÉVENTION DES ÉPISODES SAISONNIERS DE DÉPRESSION MAJEURE**

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

<b>Essai n°</b>	<b>Méthodologie de l'essai</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Sujets d'étude (n = nombre)</b>	<b>Âge moyen (tranche)</b>	<b>Sexe (H/F)</b>
<b>AK130930</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu  Placebo	WELLBUTRIN XL 150 – 300 mg/jour par voie orale  traitement de 7 mois	WELLBUTRIN XL n = 140  Placebo n = 132	WELLBUTRIN XL 42,1 (19 – 71)  Placebo 43,0 (22 – 68)	WELLBUTRIN XL 35 / 105  Placebo 37 / 95
<b>AK130936</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu  Placebo	WELLBUTRIN XL 150 – 300 mg/jour par voie orale  traitement de 7 mois	WELLBUTRIN XL n = 156  Placebo n = 150	WELLBUTRIN XL 41,8 (20 – 78)  Placebo 42,7 (22 – 78)	WELLBUTRIN XL 53 / 103  Placebo 46 / 104
<b>100006</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu  Placebo	WELLBUTRIN XL 150 – 300 mg/jour par voie orale  traitement de 7 mois	WELLBUTRIN XL n = 238  Placebo n = 226	WELLBUTRIN XL 41,2 (19 – 69)  Placebo 40,9 (18 – 70)	WELLBUTRIN XL 74 / 164  Placebo 68 / 158

## Résultats des études AK130930, AK130936 et 100006

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. 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 257 à 280 mg/jour.

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 %.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie

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

Comme d'autres antidépresseurs, le bupropion et l'hydroxybupropion réduisent les potentiels d'action des neurones renfermant de la noradrénaline dans le locus caeruleus. 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 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 [<sup>3</sup>H]-l 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<sub>50</sub> = 10-16  $\mu$ M). Les concentrations plasmatiques de l'hydroxybupropion atteintes chez les patients sont suffisamment élevées pour être, à elles seules, responsables de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

*In vitro*, le bupropion et ses métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs 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<sub>2</sub>-adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et cholinergiques muscariniques.

### **Pharmacodynamique**

L'administration par voie intraveineuse (i.v.) de fortes doses de bupropion n'a eu aucun effet indésirable prolongé sur l'appareil cardiovasculaire du chien (dose cumulative de 13-50 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.

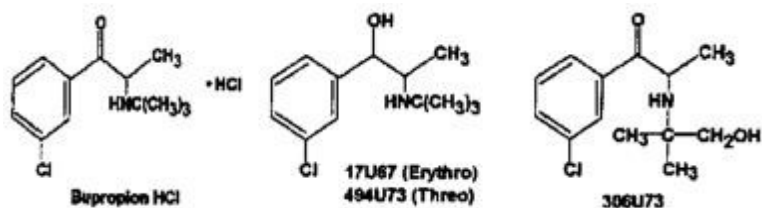
### **Pharmacocinétique**

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

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

animale couramment utilisée dans les laboratoires.

## Structures



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

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

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

## TOXICOLOGIE

Trois études de toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>) ont été menées chez la souris et le rat, à des doses allant de 175 à 700 mg/kg. La DL<sub>50</sub> 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 microsomales. 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 microsomales. Une telle induction enzymatique a été notée chez les animaux mais non chez les humains ayant pris le bupropion. De plus, les données disponibles chez l'homme n'indiquent pas de toxicité hépatique associée au bupropion à libération immédiate ou prolongée.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

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.

### **Reproduction et tératologie**

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 F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub>. Quant à la génération F<sub>2</sub>, 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.

## RÉFÉRENCES

- 1 Ascher, J.A *et al.* Bupropion: A Review of Its Mechanism of Antidepressant Activity. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56: 395-401
- 2 Ferris, R.M. et Cooper, B.R. Mechanism of Antidepressant Activity of Bupropion. *J. Clin. Psychiatry Monograph* 1993; 11:1; 2-14
- 3 Roose SP *et al.* Cardiovascular Effects of Bupropion in Depressed Patients with Heart Disease. *Am. J. Psych.*, 1991; 148:4; 512-516
- 4 Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Johnson LL *et al.* Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 247-251
- 5 Posner, J *et al.* The disposition of Bupropion and Its Metabolites in Healthy Male Volunteers After Single and Multiple Doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1985; 29: 97-103
- 6 Chang TKH, Weber GR, Crespi CL et Waxman DJ Differential Activation of Cyclophosphamide and Fosphamide by Cytochromes P-450 2B and 3A in Human Liver Microsomes. *Cancer Research*, 1993; 53(23):5629-37
- 7 Miller L, Griffith J. A comparison of bupropion, dextroamphetamine, and placebo in mixed-substance abusers. *Psychopharmacology* 1983; 80: 199-205
- 8 Farid, F.F. *et al.* Use of Bupropion in Patients Who Exhibit Orthostatic Hypotension on Tricyclic Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1983; 44(5):170-173
- 9 Clayton A.H., *et al.* Bupropion Extended Release Compared with Escitalopram: Effects on Sexual Functioning and Antidepressant Efficacy in 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 65:5; 736-46
- 10 Jefferson, J.W., *et al.* Extended-Release Bupropion for Patients with Major Depressive Disorder Presenting with Symptoms of Reduced Energy, Pleasure, and Interest: Findings from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67:6; 865-73
- 11 Turpeinen M., *et al.* Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6):553-9
- 12 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition. American Psychiatric Association, 2000.
- 13 Lam RW, Levitt AJ. Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder, 1999.
- 14 Modell JG, *et al.* Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*. 2005;58(8):658-67.
- 15 Robertson SM, *et al.* Efavirenz Induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndrome* 2008; 49(5):513-9.
- 16 Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) Clinical Guidelines 2009; *Journal of Affective Disorders* 117 (2009) S1-S64.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOmmATEUR**  
**WELLBUTRIN<sup>MD</sup>XL 150 et 300 mg Comprimés de  
chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, USP**

WELLBUTRIN<sup>MD</sup>XL est un médicament à administration **une fois par jour**, et on ne devrait pas le confondre avec d'autres formulations de bupropion.

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

**Veillez lire attentivement ces renseignements avant de prendre le médicament, même si vous l'avez déjà pris auparavant. Conservez ces renseignements avec le médicament pour vous y référer au besoin.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Votre médecin vous a prescrit WELLBUTRIN XL pour soulager vos symptômes de :

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

**Les effets de ce médicament :**

WELLBUTRIN XL est un médicament qui appartient à la classe des antidépresseurs. 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.

**Quand est-il déconseillé de l'utiliser?**

**Ne pas utiliser WELLBUTRIN<sup>®</sup> XL si :**

- vous avez une allergie connue à WELLBUTRIN<sup>®</sup> SR, au bupropion ou à l'un des ingrédients que l'on retrouve dans les comprimés de WELLBUTRIN XL;
- vous prenez tout autre médicament contenant du bupropion comme WELLBUTRIN<sup>MD</sup> SR ou ZYBAN<sup>MD</sup>;
- vous souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, comme par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale;

- vous êtes un buveur excessif qui vient tout juste d'arrêter de boire ou qui se prépare à le faire;
- vous prenez des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide);
- vous prenez l'antipsychotique thioridazine;
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou croyez l'être;
- vous allaitez.

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Chlorhydrate de bupropion

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Alcool éthylique dénaturé, éthylcellulose, bécénate de glycérol, alcool isopropylique, copolymère d'acide méthacrylique en dispersion, alcool butylique, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, propylène glycol, vernis laque, gel de silice, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, colorants FDC rouge et bleu (150 mg), oxyde de fer noir (300 mg)

**Les formes posologiques sont :**

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

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

WELLBUTRIN XL est un médicament à administration **une fois par jour**, et on ne devrait pas le confondre avec d'autres formulations de bupropion.

**Durant le traitement avec ce genre de médicament, il est important de discuter avec votre médecin de comment vous vous sentez.**

WELLBUTRIN XL ne devrait pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

**Problèmes émotifs et comportementaux nouveaux ou plus graves :**

Surtout durant les premières semaines de traitement et à la suite d'une augmentation de la posologie, un petit nombre de patients prenant ce genre de médicaments se sont sentis moins bien plutôt que mieux; par exemple, ils ont ressenti une agitation inhabituelle, de l'hostilité ou de l'anxiété, des pensées impulsives et troublantes comme des idées d'automutilation ou de 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.

**Importante mise en garde concernant le 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.

**AVANT d'utiliser WELLBUTRIN XL, informez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions;
- vous prenez d'autres médicaments qui pourraient augmenter le risque de convulsions, incluant des médicaments pour la dépression et certains antibiotiques;
- vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, ou prévoyez le faire durant votre traitement;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, comme par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale;
- vous avez des problèmes hépatiques;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous prenez plus que la dose recommandée de WELLBUTRIN XL. Vous NE devriez PAS utiliser WELLBUTRIN XL si vous prenez l'aide antitabagique ZYBAN<sup>MD</sup> ou tout autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, comme WELLBUTRIN<sup>MD</sup> SR;
- 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;
- 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 nouveaux-nés :**

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveaux-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 relâchés, 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.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

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

- d'autres antidépresseurs comme le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine;
- l'antipsychotique thioridazine;
- d'autres médicaments pour des maladies mentales comme l'halopéridol et la rispéridone;
- des médicaments pour la maladie de Parkinson comme la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine;
- des médicaments utilisés pour l'épilepsie (comme la carbamazépine, la phénytoïne ou laphénobarbitone);
- 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.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### Comment prendre WELLBUTRIN XL

- 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, administrée 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, administrée une fois par jour le matin. Pour les patients prenant 300 mg/jour durant l'automne et l'hiver, on devrait réduire la dose à 150 mg/jour 2 semaines avant de cesser.

- 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.
- 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 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.

### Surdose :

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

battements cardiaques rapides] ont également été signalés.

Communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison, même si vous ne vous sentez pas malade.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

### Effets secondaires graves :

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

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

### Effets sur les nouveaux-nés :

Certains nouveaux-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 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE</b>				
Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou le pharmacien
		Seulement en cas grave	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions [perte de conscience avec tremblement incontrôlable (crise épileptique)]			✓*
Très rare	Réactions allergiques graves [éruption cutanée rouge et grumeleuse ou boursoufflée, enflure de la face ou de la gorge, difficulté à respirer, évanouissement, forte douleur musculaire ou articulaire]			✓*
Très rare	Troubles hépatiques, incluant hépatite et jaunisse [symptômes comprennent nausées, vomissement, perte de l'appétit accompagnée de démangeaisons, yeux ou peau jaune, urine foncée]		✓*	
Très rare	Mauvaise maîtrise de la glycémie	✓		
Très rare	Incapacité à uriner		✓	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE</b>				
Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou le pharmacien
		Seulement en cas grave	Dans tous les cas	
Très rare	Hallucinations, délire, idées paranoïdes [penser ou croire à des choses qui n'existent pas]		✓	
Très rare	Comportement agressif		✓*	
Très rare	Faible taux de sodium dans le sang [fatigue, faiblesse, confusion combiné avec des muscles douloureux, raides ou manquant de coordination]		✓	
Voir Mises en garde et précautions	Problèmes émotifs ou comportementaux nouveaux ou s'aggravant		✓*	
Voir Mises en garde et précautions	Augmentation de la pression sanguine	✓		

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

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.*

1-800-361-4261

Ce dépliant a été rédigé par : Valeant Canada S.E.C.

Dernière révision : le 3 juillet 2020

## **COMMENT LE CONSERVER**

- 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.

## **SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES**

### **SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789;
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>SM</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Conserver ce feuillet jusqu'à ce que le médicament soit complètement utilisé afin de pouvoir y référer à nouveau.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé à :

<http://www.santecanada.gc.ca>

ou en communiquant avec le promoteur :

Valeant Canada S.E.C.

2150 boulevard St-Elzéar ouest

Laval (Québec) H7L 4A8