

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

**Pr<sup>r</sup>WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL**  
Chlorhydrate de bupropion  
Comprimés à libération prolongée, 150 mg et 300 mg, pour usage oral  
USP

Antidépresseur

Bausch Health, Canada Inc.  
2150, boul. St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec)  
H7L 4A8

Date d'approbation initiale :  
16 janvier 2006

Date de révision :  
July 14, 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261533

WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL est une marque déposée du groupe de sociétés GlaxoSmithKline et est utilisé sous licence par Bausch Health Companies Inc.

---

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<b>3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>	<b>2021-11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immune</b>	<b>2021-11</b>

**TABLEAU DES MATIÈRES LES SECTIONS OU SOUS-SECTIONS QUI NE SONT PAS PERTINENTES AU MOMENT DE L'AUTORISATION NE SONT PAS ÉNUMÉRÉES.**

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants .....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	19

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	27
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	30
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>31</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	31
9.3	Interactions médicament-comportement.....	32
9.4	Interactions médicament-médicament .....	32
9.5	Interactions médicament-aliment .....	37
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	38
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	38
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
10.1	Mode d'action.....	38
10.2	Pharmacodynamie .....	38
10.3	Pharmacocinétique.....	39
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>43</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>43</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>44</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>45</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études .....	45
	Troubles dépressifs majeurs.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure.....	47
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>49</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>49</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>52</b>

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

### 1 INDICATIONS

WELLBUTRIN XL est indiqué pour :

- le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur;
- la prévention de la dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver.

L'efficacité de WELLBUTRIN XL utilisé sur une longue période (plus de 8 semaines) n'a pas été évaluée dans des essais contrôlés pour le traitement du trouble dépressif majeur. La durée du traitement de prévention de la dépression majeure à cycle saisonnier a été de 4 à 6 mois.

#### 1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de WELLBUTRIN XL n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): Globalement, aucune différence n'a été observée entre les sujets âgés et les plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité réelle du produit; cependant, comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, une sensibilité accrue au bupropion ne peut être exclue chez certaines d'entre elles ([voir Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

WELLBUTRIN XL est contre-indiqué chez les patients :

- qui prennent d'autres médicaments contenant du chlorhydrate de bupropion, comme WELLBUTRIN SR, ZYBAN<sup>MD</sup> et CONTRAVE<sup>MD</sup>, car la fréquence des crises convulsives est fonction de la dose ([voir Convulsions](#));
- qui souffrent de troubles convulsifs ou qui ont des antécédents de crises convulsives ([voir Convulsions](#));
- qui souffrent ou qui ont déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, parce qu'une augmentation de la fréquence des crises convulsives a été observée ([voir Convulsions](#)) chez les patients traités pour la boulimie par la préparation de bupropion à libération immédiate;
- qui traversent un sevrage abrupt de l'alcool ou des benzodiazépines ou d'autres sédatifs;
- qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) en concomitance ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)); au moins 14 jours doivent s'écouler entre la cessation du traitement par l'un de ces médicaments et l'instauration du traitement par l'autre;
- qui prennent de la thioridazine en concomitance, étant donné que le bupropion peut inhiber le métabolisme de la thioridazine, provoquant ainsi une augmentation de la concentration de la thioridazine et une hausse possible du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite liées à la thioridazine ([voir 9.4 Interactions](#)).

[médicament-médicament](#)); au moins 14 jours doivent s'écouler entre la cessation du traitement par l'un de ces médicaments et l'instauration du traitement par l'autre;

- qui présentent une hypersensibilité connue au bupropion ou à l'un des ingrédients non médicinaux du médicament. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

Lorsqu'on substitue WELLBUTRIN XL (WXL) aux comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN SR (WSR), il convient de prescrire la même dose quotidienne dans la mesure du possible (par exemple, 150 mg de WSR deux fois par jour peuvent être remplacés par 300 mg de WXL une fois par jour). WELLBUTRIN XL ne doit jamais être pris en même temps que WELLBUTRIN SR, ou tout autre médicament contenant du bupropion.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Dose recommandée

#### Trouble dépressif majeur

La posologie initiale de WELLBUTRIN XL doit être de 150 mg/jour, pris 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 administrés une fois par jour le matin.

#### Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Le traitement par WELLBUTRIN XL doit être instauré à l'automne avant l'apparition des symptômes dépressifs. Le traitement doit se poursuivre durant l'hiver, puis diminuer graduellement et cesser au début du printemps. Le début et la durée du traitement doivent être individualisés en fonction des antécédents d'épisodes saisonniers de dépression majeure du patient. Les patients dont les épisodes saisonniers de dépression sont peu fréquents ou ne sont pas associés à d'importantes déficiences ne doivent généralement pas être traités de manière prophylactique.

La posologie initiale de WELLBUTRIN XL doit être de 150 mg/jour pris une fois par jour le

matin. La dose de WELLBUTRIN XL peut être augmentée à un maximum de 300 mg/jour après une semaine. La dose de WELLBUTRIN XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour administrés une fois par jour le matin.

Des doses de WELLBUTRIN XL supérieures à 300 mg/jour n'ont pas été étudiées pour le traitement préventif des épisodes saisonniers de dépression majeure.

### Ajustement posologique

- **Trouble dépressif majeur**

La dose peut être réduite ou maintenue à 150 mg par jour si le patient ne peut tolérer la dose de 300 mg/jour.

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

La dose peut être réduite ou maintenue à 150 mg par jour si le patient ne peut tolérer la dose de 300 mg/jour. Pour les patients qui prennent 300 mg/jour durant l'automne et l'hiver, la dose doit être graduellement réduite à 150 mg/jour deux semaines avant l'arrêt du traitement.

- **Insuffisance hépatique**

**Insuffisance hépatique légère ou modérée** : en raison de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (classe A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par WELLBUTRIN XL doit être instauré à la dose la plus faible 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'il n'existe aucune expérience clinique avec WELLBUTRIN XL chez les patients qui présentent une atteinte hépatique (*voir également [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)*).

**Insuffisance hépatique sévère** : en raison des risques découlant d'une concentration maximale de bupropion et de l'accumulation du médicament, WELLBUTRIN XL n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Cependant, si un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il doit être administré avec une extrême prudence (*voir également [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)*). La dose ne doit pas dépasser 150 mg par jour ou 150 mg aux deux jours chez ces patients. Toute réduction théorique de la dose fondée sur les résultats des études pharmacocinétiques peut entraîner des concentrations toxiques du médicament chez ce groupe de patients (*voir [Insuffisance hépatique et Hépatique/biliaire/pancréatique](#)*).

- **Insuffisance rénale**

WELLBUTRIN XL doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux (*voir [Rénal](#)*).

Il faut surveiller de près tous les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, bouche sèche, convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

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

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à

WELLBUTRIN SR, à des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à d'autres antidépresseurs récents vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont subi des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et un gavage ([voir 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsqu'il administre WELLBUTRIN XL à 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 peut envisager une réduction progressive de WELLBUTRIN XL durant le troisième trimestre.

- **Personnes âgées ou patients affaiblis**

Aucun essai pharmacocinétique ou thérapeutique n'a évalué de façon systématique les doses nécessaires chez les patients âgés ou affaiblis ([voir 7.1.4 Personnes âgées](#)). Comme la clairance du bupropion et de ses métabolites peut être réduite chez ces patients, ou la sensibilité aux effets indésirables des psychotropes augmentée, le traitement par WELLBUTRIN XL doit être instauré à la plus faible dose recommandée (150 mg/jour).

- **Enfants**

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de WELLBUTRIN XL n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation et 7.1.3 Enfants](#)).

#### 4.4 Administration

Il faut informer les patients qu'ils doivent ingérer les comprimés de WELLBUTRIN XL entiers avec un liquide et qu'ils NE doivent PAS les mâcher, les fractionner, les écraser, ni les modifier d'une manière ou d'une autre pouvant influencer sur la vitesse de libération du bupropion ([voir Mauvaise usage de WELLBUTRIN XL par injection ou inhalation](#)). L'inhalation de comprimés broyés ou l'injection de bupropion dissous peuvent entraîner une libération rapide et une absorption accélérée du médicament, et augmenter le risque de surdose. Des convulsions et des décès ont été rapportés lorsque le bupropion a été administré par voie intranasale ou par injection parentérale ([voir Convulsions](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Le patient doit prendre WELLBUTRIN XL à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus d'une dose par jour. S'il n'a pas pris sa dose à l'heure normale d'administration, il doit sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

### 5 SURDOSAGE

En plus des effets mentionnés dans la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), une surdose du médicament se manifeste par les symptômes suivants : 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 décès ont été signalés. Un allongement de l'intervalle QTc a également été signalé, mais il a généralement été observé en même temps qu'un allongement du complexe QRS et une augmentation de la fréquence cardiaque. Aucun surdosage n'est survenu au cours des essais cliniques portant sur WELLBUTRIN XL. Trois cas de surdosage avec WELLBUTRIN SR (chlorhydrate de bupropion) sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3 000 mg de WELLBUTRIN SR a vomi rapidement

après le surdosage; sa vue était brouillée et il a eu des étourdissements. Un deuxième patient s'est senti confus, léthargique, nauséux et agité, et est entré en convulsions après avoir avalé une « poignée » de comprimés WELLBUTRIN SR. Le troisième sujet, qui avait ingéré 3 600 mg de WELLBUTRIN SR et une bouteille de vin, a eu des nausées et des hallucinations visuelles, et s'est senti « étourdi ». Il n'y a pas eu de séquelles dans les trois cas.

Les renseignements contenus dans la suite de cette section reposent sur l'expérience clinique de surdosage avec le bupropion à libération immédiate. Treize surdosages sont survenus au cours des essais cliniques. Douze sujets ont ingéré de 850 à 4 200 mg et se sont rétablis sans séquelles importantes. Un patient ayant ingéré 9 000 mg de WELLBUTRIN et 300 mg de tranlycypromine a subi une crise de grand mal et s'est rétabli sans séquelles.

Depuis que le médicament est commercialisé, des surdoses allant jusqu'à 17 500 mg de WELLBUTRIN à libération immédiate et jusqu'à 10 500 mg de WELLBUTRIN XL ont été rapportées. Des convulsions ont été signalées dans à peu près le tiers des cas. D'autres réactions graves observées avec des surdoses de WELLBUTRIN ou de WELLBUTRIN XL seuls comprenaient les suivantes : hallucinations, perte de conscience, arrêt respiratoire, amnésie et tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage polymédicamenteux impliquant WELLBUTRIN ou WELLBUTRIN XL, les symptômes suivants ont été observés : fièvre, rigidité musculaire, rhabdomyolyse, hypotension, stupeur, coma, insuffisance respiratoire, délire et œdème cérébral.

Bien que la plupart des patients se soient remis sans séquelles, de rares décès liés au surdosage de WELLBUTRIN seul ont été signalés chez des patients qui avaient absorbé des doses importantes de WELLBUTRIN en comprimés. Des cas de convulsions multiples non maîtrisées, de bradycardie, d'insuffisance cardiaque et d'arrêt cardiaque avant la mort ont été rapportés chez ces patients.

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée *syndrome sérotoninergique*, est un trouble pouvant engager le pronostic vital qui a été rapporté en association avec une surdose de bupropion. Elle a notamment été associée à l'administration à long terme de doses suprathérapeutiques (doses se situant juste au-dessus de la dose quotidienne maximale recommandée, p. ex., 600-800 mg). Les symptômes de toxicité sérotoninergique peuvent inclure : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, modifications de l'état mental incluant la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême progressant vers le délire et un coma; un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. Si un traitement concomitant par WELLBUTRIN XL ou des agents sérotoninergiques s'impose, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement au moment de l'instauration du traitement et à chaque augmentation de la dose (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager l'arrêt du traitement par WELLBUTRIN XL (*voir [Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique](#)*).

### Traitement du surdosage

L'hospitalisation est recommandée en cas de surdosage. Assurer le dégagement des voies respiratoires, l'oxygénation et la ventilation appropriés. 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 n'est pas recommandé de provoquer le vomissement. Un lavage gastrique avec un tube orogastrique de gros calibre accompagné de la protection des voies respiratoires appropriée, au besoin, peut être indiqué s'il est pratiqué peu après l'ingestion ou en présence de symptômes.

Du charbon activé doit être administré. Les effets du recours à la diurèse forcée, à la dialyse, à l'hémo perfusion ou à la transfusion d'échange pour la prise en charge des surdoses de bupropion sont inconnus. Aucun antidote spécifique du bupropion n'est connu.

Étant donné que WELLBUTRIN XL est associé à un risque de crises convulsives lié à la dose, il faut envisager l'hospitalisation si une surdose est soupçonnée. À la lumière des études menées chez les animaux, il est recommandé de traiter les crises convulsives par l'administration intraveineuse de benzodiazépines et en recourant à d'autres mesures d'appoint, au besoin.

Lorsqu'il traite un surdosage, le médecin doit envisager la possibilité que le patient ait ingéré plusieurs substances. Il doit songer à communiquer avec un centre antipoison pour obtenir un complément d'information sur le traitement d'un surdosage. Pour obtenir les numéros de téléphone des centres antipoison agréés, consulter le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS).

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

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

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

- **Mauvaise usage de WELLBUTRIN XL par injection ou inhalation**

WELLBUTRIN XL doit uniquement être administré par voie orale. Il a été rapporté que des

comprimés broyés ont été inhalés et que du bupropion dissous a été administré par injection; ces voies d'administration peuvent mener à une libération rapide et à une absorption accélérée, et augmenter le risque de surdose. Des convulsions et des décès ont été rapportés lorsque le bupropion a été administré par voie intranasale ou par injection parentérale (*voir* [4.4 Administration](#)).

## **Cardiovasculaire**

En pratique clinique, une hypertension, parfois sévère et nécessitant un traitement actif, 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.

Selon des données provenant 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, l'hypertension survenant en cours de traitement serait plus fréquente chez les patients recevant l'association bupropion à libération prolongée-NVT que chez les autres patients. Dans cette étude, 6,1 % des patients traités par l'association bupropion à libération prolongée-NVT ont présenté une hypertension durant le traitement par rapport à 2,5 %, à 1,6 % et à 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 par la NVT seulement ont dû cesser de prendre le médicament à l'étude en raison d'une hypertension, comparativement à aucun des patients recevant ZYBAN<sup>MD</sup> ou le placebo. Il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle des patients qui reçoivent une association de bupropion et d'un produit de remplacement de la nicotine.

L'expérience clinique est 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 atteints d'insuffisance cardiaque stable, le bupropion a été associé à une augmentation de la tension artérielle en décubitus, entraînant l'abandon du traitement chez deux patients en raison d'une exacerbation de l'hypertension initiale.

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

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

## **Endocrinien/métabolisme**

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

Dans les essais cliniques, WELLBUTRIN SR a été associé à une perte de poids en fonction de la dose. Dans le cadre d'essais contrôlés de 8 semaines, la perte de poids moyenne chez les patients ayant terminé ces essais a été de 0,1 kg pour le groupe placebo, et de 0,8 kg, de 1,4 kg et de 2,3 kg pour le groupe WELLBUTRIN SR à 100 mg/jour, à 150 mg/jour et à

300 mg/jour, respectivement.

Dans 3 essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de la dépression saisonnière par 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. La variation de poids moyenne entre la première et la dernière visite du sujet était de -0,9 kg dans le groupe WELLBUTRIN XL et de 0,8 kg dans le groupe placebo.

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

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

Les médicaments qui nécessitent une activation métabolique par la CYP2D6 pour pouvoir être efficaces (p. ex., le tamoxifène) peuvent avoir une efficacité réduite lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP2D6 comme le bupropion. Le bupropion ne doit donc pas être administré en association avec le tamoxifène, et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

- **Insuffisance hépatique**

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

Il faut surveiller de près tous les patients atteints d'insuffisance hépatique afin de déceler tout effet indésirable possible (p. ex., insomnie, sécheresse buccale, convulsions) évoquant la présence d'une concentration élevée du médicament ou de ses métabolites ([voir 4.1 Considérations posologiques](#) et [Insuffisance hépatique](#)).

- **Risque d'hépatotoxicité**

Une augmentation de la fréquence des nodules hyperplasiques dans le foie ainsi que des cas d'hypertrophie hépatocellulaire a été observée chez des rats qui ont reçu de fortes doses de bupropion sur une longue période. Chez les chiens ayant reçu de façon prolongée de fortes doses de bupropion, diverses modifications histologiques ont été observées dans le foie, et les épreuves de laboratoire ont évoqué la présence de lésions hépatocellulaires bénignes.

## **Immunitaire**

- **Réaction anaphylactique**

Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que

le prurit, l'urticaire, l'œdème de Quincke ou la dyspnée et 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, il y a eu de rares signalements spontanés d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique associés au bupropion. Au cours d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés, des troubles dermatologiques, surtout des éruptions cutanées, du prurit et de l'urticaire, ont conduit à la cessation du traitement chez respectivement 1,5 % et 1,9 % des sujets qui recevaient le bupropion. En cas 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.

- **Lupus érythémateux cutané / lupus érythémateux disséminé**

Le traitement par WELLBUTRIN XL a été associé à l'apparition d'un lupus érythémateux cutané qui est disparu après l'arrêt du traitement. Une exacerbation du lupus érythémateux disséminé est également survenue. Des symptômes comme l'arthralgie, la myalgie, une éruption cutanée, l'enflure et la présence d'auto-anticorps ont été observés. Si l'un de ces effets se manifeste après un traitement par WELLBUTRIN XL, le traitement doit être abandonné et le patient doit être soumis à une évaluation minutieuse en vue d'une prise en charge appropriée.

- **Hypersensibilité**

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

Il faut cesser immédiatement la prise de 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 bupropion et qu'un traitement clinique doit être prodigué en conséquence. Durant la période de pharmacovigilance, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients qui ont consommé de l'alcool pendant leur traitement par le bupropion. Comme il a été établi que l'alcool a contribué à ces réactions, les patients qui prennent du bupropion doivent s'abstenir de consommer de l'alcool ([voir 9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

## Neurologique

- **Convulsions**

Les patients doivent être avisés que WELLBUTRIN XL contient le même principe actif (chlorhydrate de bupropion) que ZYBAN<sup>MD</sup> et WELLBUTRIN SR. WELLBUTRIN XL NE doit PAS être administré aux patients qui prennent un médicament contenant du chlorhydrate de bupropion ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La dose recommandée de comprimés de bupropion à libération prolongée ne doit pas être dépassée puisque le bupropion est associé à un risque de convulsions lié à la dose. Dans le cadre des essais cliniques, la fréquence globale des convulsions avec WELLBUTRIN XL était d'environ 0,1 % (2 sujets sur 2 146) à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour. La fréquence des convulsions à des doses de 450 mg/jour était d'environ 0,39 % (2 sujets sur 537) dans les essais cliniques. Aucun cas de convulsions n'a été observé 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. Cependant, les données de pharmacovigilance révèlent que des convulsions ont

été observées à toutes les doses et avec toutes les préparations de WELLBUTRIN.

### Facteurs de risque prédisposant aux 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, dont :

- convulsions antérieures (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#));
- antécédents de traumatisme crânien;
- tumeur du système nerveux central (SNC);
- présence d'une insuffisance hépatique sévère;
- consommation excessive d'alcool; dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants;
- utilisation concomitante de médicaments qui abaissent le seuil convulsif, entre autres, antipsychotiques, antidépresseurs, lithium, amantadine, théophylline, corticostéroïdes à action générale, antibiotiques de type quinolone et antipaludéens;
- prise de stimulants ou d'anorexigènes en vente libre;
- diabète traité par des hypoglycémifiants oraux ou par l'insuline.

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

### Pour réduire au minimum le risque de convulsions

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

### En cas de convulsions

Il faut informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par WELLBUTRIN XL, ils doivent cesser de prendre WELLBUTRIN XL et communiquer avec leur médecin ou se rendre immédiatement aux urgences d'un hôpital. Le traitement ne doit pas être repris après une crise convulsive survenue pendant la prise de WELLBUTRIN XL, de WELLBUTRIN SR ou de ZYBAN<sup>MD</sup>.

- **Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée *syndrome sérotoninergique*, est un trouble pouvant engager le pronostic vital qui a été rapporté avec la prise de bupropion, comme WELLBUTRIN XL, particulièrement lorsqu'il est pris en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se manifeste par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité autonome (p. ex., tachycardie, bouffée congestive) et une modification de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des phénomènes suivants est observé en présence d'au moins un agent sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse;
- tremblements et hyperreflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par WELLBUTRIN XL et des agents sérotoninergiques s'impose, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement à l'instauration du traitement et à chaque augmentation de la dose (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager d'interrompre la prise des agents sérotoninergiques.

## Ophtalmologique

- **Glaucome à angle fermé**

Comme d'autres antidépresseurs, WELLBUTRIN XL peut provoquer une mydriase qui peut déclencher une attaque de glaucome à angle fermé chez un patient dont les angles oculaires sont anatomiquement étroits. Le professionnel de la santé doit aviser le patient de solliciter une assistance médicale immédiate s'il perçoit une douleur oculaire, une altération de la vision ou de l'enflure ou de la rougeur dans l'œil ou autour de l'œil.

## Psychiatrique

- **Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation**

### *Enfants : Données des essais cliniques contrôlés par placebo*

D'après des analyses récentes de bases de données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, incluant un risque accru de pensées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.

La petite taille des échantillons dans la base de données sur les essais cliniques et la variabilité des taux associés au placebo empêchent de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

### *Adultes et enfants : Données supplémentaires*

Des effets indésirables graves de type agitation sévère et des cas d'automutilation et d'agression envers autrui ont été rapportés chez les adultes et les enfants dans le cadre d'essais cliniques et de la pharmacovigilance portant sur les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs. Les effets de type agitation comprenaient notamment : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression, dépersonnalisation. Dans certains cas, les effets sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.

Tous les patients qui se voient prescrire un antidépresseur, quel que soit leur âge, doivent faire l'objet d'un suivi clinique étroit visant à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportement suicidaire potentiel. Cela inclut la surveillance des changements

émotionnels et comportementaux se manifestant par une agitation.

- **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 détecter 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. Pendant le traitement initial, il faut surveiller de près les patients qui présentent un risque élevé et envisager une hospitalisation au besoin ([voir Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#)).

Il est à noter qu'aucun lien causal entre le traitement par les ISRS ou d'autres antidépresseurs récents et des gestes autodestructeurs ou nuisibles à autrui n'a été établi.

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

- **Agitation et insomnie**

Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo, l'insomnie et l'anxiété ont été plus fréquentes chez des patients ayant pris des comprimés WELLBUTRIN SR que chez ceux du groupe placebo ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#)). Ces symptômes étaient parfois suffisamment importants pour nécessiter l'abandon du traitement par WELLBUTRIN SR ou d'un traitement concomitant par sédatifs ou hypnotiques. Il est possible de réduire au minimum l'insomnie en évitant de prendre le médicament au coucher et, au besoin, en diminuant la dose.

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

Divers signes et symptômes neuropsychiatriques, comme des idées délirantes, des hallucinations, une psychose, des troubles de la concentration, de la paranoïa et de la confusion, ont été observés chez des patients recevant WELLBUTRIN SR. Dans certains cas, ces signes et symptômes diminuaient après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

- **Activation de psychoses ou de 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. WELLBUTRIN XL devrait être associé à des risques comparables.

## Rénal

- **Hyponatrémie**

De très rares cas d'hyponatrémie ont été signalés avec l'administration du bupropion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La prudence s'impose chez les patients vulnérables, comme les personnes âgées ou les patients qui prennent en concomitance des médicaments connus pour causer une hyponatrémie.

- **Insuffisance rénale**

Le bupropion est en grande partie transformé en métabolites actifs dans le foie, et ces derniers subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés par les reins. Le traitement par WELLBUTRIN XL chez les patients atteints d'insuffisance rénale doit être instauré à une dose réduite, car les métabolites peuvent s'accumuler davantage chez ces patients. Il faut surveiller le patient de près afin de déceler l'apparition d'effets indésirables possibles (p. ex., insomnie, sécheresse buccale et convulsions) pouvant dénoter des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude contrôlée en bonne et due forme n'a été menée sur l'emploi de WELLBUTRIN XL chez les femmes enceintes. Par conséquent, 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, y compris d'ordre cardiovasculaire (p. ex., communication interventriculaire ou interauriculaire). Un traitement par le bupropion ne doit 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 à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents, y compris WELLBUTRIN SR, vers la fin du troisième trimestre de grossesse présentaient des complications ayant nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et un gavage. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques suivantes ont été rapportées : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité et pleurs incessants. La fréquence de ces symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Ces observations sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS ou d'autres antidépresseurs récents ou encore possiblement avec un syndrome de sevrage du médicament. Le médecin qui prescrit WELLBUTRIN XL à une femme parvenue au troisième trimestre de sa grossesse devra soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels du traitement (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

### 7.1.2 Allaitement

À l'instar de nombreux médicaments, le bupropion et ses métabolites passent dans le lait humain. Vu la possibilité de réactions indésirables graves provoquées par WELLBUTRIN XL chez le nourrisson, il faut décider d'interrompre l'allaitement ou de cesser le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de WELLBUTRIN XL n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir [Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)*).

### 7.1.4 Personnes âgées

Des quelque 6 000 patients ayant participé aux essais cliniques sur le bupropion en comprimés à libération prolongée (études sur la dépression et l'abandon du tabac), 275 étaient âgés d'au moins 65 ans, et 47 avaient au moins 75 ans. En outre, plusieurs centaines de patients de 65 ans et plus ont pris part à des essais cliniques sur le bupropion à libération immédiate (études sur la dépression). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée au chapitre 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 la possibilité d'une sensibilité accrue au médicament ne puisse être écartée chez certaines personnes âgées.

Une étude pharmacocinétique à dose unique a démontré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez les personnes âgées était comparable à celui observé chez les sujets plus jeunes; toutefois, d'après les données tirées d'une autre étude pharmacocinétique à dose unique et à doses multiples, le risque d'accumulation du bupropion et de ses métabolites est accru chez les personnes âgées (*voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)*).

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être accru chez les patients dont la fonction rénale est altérée. 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 [Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [Rénal](#)*).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les renseignements sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES reposent sur les données des essais cliniques effectués sur WELLBUTRIN XL (chlorhydrate de bupropion), la préparation de bupropion à libération prolongée administrée une fois par jour pour le traitement du trouble dépressif majeur et la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure. Les renseignements sur les effets indésirables additionnels liés à la préparation de bupropion à

libération prolongée ainsi qu'à la préparation de bupropion à libération immédiate sont fournis dans une sous-section distincte (voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#)).

### **Fréquence des effets indésirables couramment observés dans des essais cliniques contrôlés**

- **Trouble dépressif majeur**

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment (fréquence d'au moins 5 % et plus élevée qu'avec le placebo) durant les essais cliniques portant sur l'emploi de WELLBUTRIN XL dans le traitement du trouble dépressif majeur étaient les suivants : bouche sèche, nausées, constipation, insomnie, sensation vertigineuse, anxiété, appétit diminué.

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

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment (fréquence d'au moins 5 % et plus élevée qu'avec le placebo) durant les essais cliniques portant sur l'emploi WELLBUTRIN XL dans le traitement de la dépression saisonnière étaient les suivants : bouche sèche, nausées, constipation, flatulence, céphalées, sensation vertigineuse, insomnie, anxiété, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et sinusite.

### **Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement**

- **Trouble dépressif majeur**

Dans des études contrôlées par placebo portant sur la dépression (411 patients recevant WELLBUTRIN XL et 412 recevant un placebo), des effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 6 % des patients traités par WELLBUTRIN XL et chez 3 % des patients recevant le placebo. Tous les effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement par WELLBUTRIN XL sont survenus à une fréquence inférieure à 1 %.

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

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés 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 qui ont conduit à l'abandon chez au moins 1 % des patients du groupe WELLBUTRIN XL et à un taux numériquement plus élevé que dans le groupe placebo étaient l'insomnie (2 % vs < 1 %) et les céphalées (1 % vs < 1 %).

### **Études prospectives sur le trouble dépressif majeur visant à évaluer les effets indésirables sur la fonction sexuelle liés au traitement**

Utilisant des protocoles identiques, les études AK130926 et AK130927 avaient la dysfonction orgasmique comme principal critère d'évaluation, en plus du score obtenu à l'échelle HAMD-17. Ces études visaient à comparer 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 atteints de dépression et présentant une fonction orgasmique normale au départ. L'évaluation de la dysfonction orgasmique, définie comme le retard ou l'absence d'orgasme, ou les deux,

reposait sur un questionnaire administré par le chercheur 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 WELLBUTRIN XL (16 % et 13 %) n'était pas notablement différent de celui observé dans les groupes placebo (8 % et 11 %). D'un point de vue statistique, les taux observés dans les groupes placebo et WELLBUTRIN XL étaient considérablement plus faibles que ceux rapportés dans les groupes témoins positifs sous ISRS (29 % et 32 %).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les 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 dans la pratique courante 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 qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux dans un contexte réel.

### Trouble dépressif majeur

Le tableau 2 présente les effets indésirables qui sont survenus en cours de traitement chez au moins 1 % des participants aux essais contrôlés par placebo et qui ont été plus fréquents dans le groupe WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon MedDRA. (Les effets indésirables sur la fonction sexuelle survenus en cours de traitement ont été évalués au moyen de paramètres spécifiques dans deux études contrôlées par placebo – voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

**Tableau 2 – Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement dans des essais contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur (résultats groupés)**

<b>Système organique/ terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 411) (%)</b>	<b>Placebo (n = 412) (%)</b>
<b>Affections cardiaques</b>		
Palpitations	13 (3 %)	10 (2 %)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Acouphène	11 (3 %)	3 (< 1 %)
<b>Affections oculaires</b>		
Vision trouble	8 (2 %)	4 (< 1 %)

<b>Système organique/ terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 411) (%)</b>	<b>Placebo (n = 412) (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausées	63 (15 %)	42 (10 %)
Bouche sèche	79 (19 %)	38 (9 %)
Constipation	41 (10 %)	27 (7 %)
Douleur abdominale haute	17 (4 %)	7 (2 %)
Vomissements	10 (2 %)	8 (2 %)
Douleur abdominale	6 (1 %)	5 (1 %)
<b>Troubles généraux</b>		
Sensation de nervosité	9 (2 %)	6 (1 %)
Fièvre	5 (1 %)	4 (< 1 %)
Douleur thoracique	5 (1 %)	2 (< 1 %)
Gêne thoracique	5 (1 %)	0
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	16 (4 %)	11 (3 %)
Grippe	8 (2 %)	6 (1 %)
<b>Investigations</b>		
Poids diminué	8 (2 %)	1 (< 1 %)
Fréquence cardiaque augmentée	6 (1 %)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Appétit diminué	19 (5 %)	14 (3 %)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Myalgie	10 (2 %)	7 (2 %)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Sensation vertigineuse	32 (8 %)	15 (4 %)
Tremblement	17 (4 %)	4 (< 1 %)
Dysgueusie	12 (3 %)	2 (< 1 %)

<b>Système organique/ terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 411) (%)</b>	<b>Placebo (n = 412) (%)</b>
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	40 (10 %)	17 (4 %)
Irritabilité	17 (4 %)	16 (4 %)
Anxiété	21 (5 %)	8 (2 %)
Impatiences	11 (3 %)	8 (2 %)
Insomnie de début de nuit	5 (1 %)	4 (< 1 %)
Insomnie de milieu de nuit	5 (1 %)	3 (< 1 %)
Attaque de panique	5 (1 %)	1 (< 1 %)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	10 (2 %)	6 (1 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	11 (3 %)	5 (1 %)
Hyperhidrose	9 (2 %)	5 (1 %)
Prurit	6 (1 %)	5 (1 %)
<b>Affections vasculaires</b>		
Bouffée de chaleur	5 (1 %)	2 (< 1 %)
Hypertension	5 (1 %)	3 (< 1 %)

### Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Le tableau 3 présente les effets indésirables qui sont survenus en cours de traitement chez au moins 1 % des participants aux essais contrôlés par placebo et qui ont été plus fréquents dans le groupe WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo.

**Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement dans les essais contrôlés par placebo sur la prévention des épisodes saisonniers de la dépression majeure (résultats groupés)**

<b>Système organique/ terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 511) (%)</b>	<b>Placebo (n = 537) (%)</b>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Acouphène	18 (3 %)	3 (< 1 %)
<b>Affections oculaires</b>		
Vision trouble	7 (1 %)	3 (< 1 %)

<b>Système organique/ terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 511) (%)</b>	<b>Placebo (n = 537) (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Bouche sèche	137 (26 %)	79 (15 %)
Nausées	68 (13 %)	39 (8 %)
Constipation	47 (9 %)	10 (2 %)
Flatulence	30 (6 %)	17 (3 %)
Douleur abdominale	11 (2 %)	2 (< 1 %)
Douleur dentaire	8 (1 %)	5 (< 1 %)
<b>Troubles généraux</b>		
Sensation de nervosité	17 (3 %)	8 (2 %)
Soif	6 (1 %)	3 (< 1 %)
Douleur thoracique	6 (1 %)	2 (< 1 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	71 (13 %)	62 (12 %)
Infection des voies aériennes supérieures	47 (9 %)	43 (8 %)
Sinusite	27 (5 %)	20 (4 %)
Infection des voies urinaires	8 (1 %)	5 (< 1 %)
Pharyngite streptococcique	6 (1 %)	3 (< 1 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Appétit diminué	20 (4 %)	6 (1 %)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Myalgie	14 (3 %)	11 (2 %)
Extrémités douloureuses	14 (3 %)	10 (2 %)
Contractures musculaires	7 (1 %)	1 (< 1 %)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	182 (34 %)	138 (27 %)
Sensation vertigineuse	31 (6 %)	23 (5 %)
Tremblement	18 (3 %)	6 (1 %)
Dysgueusie	8 (1 %)	3 (< 1 %)
Atteinte de la mémoire	6 (1 %)	0

<b>Système organique/ terme privilégié</b>	<b>WELLBUTRIN XL (n = 511) (%)</b>	<b>Placebo (n = 537) (%)</b>
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	84 (16 %)	58 (11 %)
Anxiété	28 (5 %)	22 (4 %)
Insomnie de milieu de nuit	12 (2 %)	7 (1 %)
Rêves anormaux	11 (2 %)	5 (< 1 %)
Agitation	11 (2 %)	4 (< 1 %)
Insomnie de début de nuit	11 (2 %)	3 (< 1 %)
Perturbation de l'attention	7 (1 %)	4 (< 1 %)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Dysménorrhée	11 (2 %)	2 (< 1 %)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	21 (4 %)	16 (3 %)
Dyspnée	8 (1 %)	2 (< 1 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	14 (3 %)	11 (2 %)
Acné	8 (1 %)	1 (< 1 %)
Prurit	7 (1 %)	4 (< 1 %)
Urticaire	7 (1 %)	0
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	10 (2 %)	0
Bouffée de chaleur	7 (1 %)	1 (< 1 %)

Outre les effets notés ci-dessus pour WELLBUTRIN XL, les effets indésirables ci-après ont été signalés pendant des essais cliniques menés avec la préparation de bupropion à libération prolongée chez des patients dépressifs et chez des fumeurs non dépressifs, ainsi que durant des essais cliniques sur la préparation de bupropion à libération immédiate.

### **Convulsions**

À des doses de WELLBUTRIN SR allant jusqu'à 300 mg/jour, la fréquence des convulsions est d'environ 0,1 % (1 sur 1 000) et elle 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 sur la préparation de bupropion à libération immédiate laissent entrevoir que la fréquence estimative des convulsions est pratiquement décuplée lorsque les doses varient entre 450 et 600 mg/jour.

Une dose de 600 mg représente deux fois la dose pour adultes de comprimés 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 ayant mené à l'abandon du traitement par d'autres préparations**

Dans des études contrôlées par placebo portant sur le traitement de la dépression par WELLBUTRIN SR (987 patients ayant reçu WELLBUTRIN SR et 385 ayant reçu un placebo), des effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 7 % des patients traités par WELLBUTRIN SR et chez 3 % des patients ayant reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont mené à l'abandon du traitement par WELLBUTRIN SR étaient les suivants : atteintes du système nerveux (2,2 %), principalement des cas d'agitation, d'anxiété et d'insomnie; affections cutanées (1,9 %), principalement des cas d'éruption cutanée, de prurit et d'urticaire; plaintes concernant l'organisme en général (1,0 %), principalement des céphalées; et troubles du système digestif (1,0 %), principalement des nausées. Deux patients du groupe WELLBUTRIN SR ont cessé le traitement en raison 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.

Dans le cadre d'une étude ouverte non contrôlée portant sur WELLBUTRIN SR (traitement de la phase aiguë et poursuite du traitement), 11 % des patients (361 sur 3 100) ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant conduit à l'abandon prématuré du traitement chez au moins 1 % des patients ont été les suivants : céphalées (1,1 %), nausées (1,0 %) et insomnie (1,0 %). Les effets indésirables ayant conduit à l'abandon prématuré du traitement chez 0,5 % à 1 % des patients ont été les suivants : anxiété (0,8 %), éruption cutanée (0,8 %), agitation (0,7 %), irritabilité (0,5 %) et sensation vertigineuse (0,5 %). Chez les patients (n = 1 577) qui sont passés à la phase de poursuite du traitement après 8 semaines, 6 (0,4 %) l'ont abandonnée en raison d'une alopecie. Comme cette étude était non contrôlée, il n'est pas possible d'évaluer de façon fiable le lien de cause à effet entre ces événements et le traitement par WELLBUTRIN SR.

### **Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par WELLBUTRIN SR dans les essais contrôlés par placebo**

Le tableau 4 énumère les effets indésirables qui sont survenus au cours du traitement à une fréquence d'au moins 1 % 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 le thésaurus des effets indésirables (COSTART).

**Tableau 4 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 1 % des patients de l’un ou l’autre des groupes bupropion SR (BUP SR) dans les études 203, 205 et 212**

<b>Catégorie, effet indésirable / terme préférentiel</b>	<b>% EI BUP SR 100-150 (n = 382)</b>	<b>% EI BUP SR 200-300 (n = 491)</b>	<b>% EI PBO (n = 385)</b>
<b>Troubles généraux</b>			
Asthénie	1,8	1,6	1,6
Douleur	1,3	2,4	2,1
Douleur thoracique	1	2,9	0,8
<b>Affections cardiaques</b>			
Palpitations	2,9	2	1,6
Tachycardie	1,6	0,6	0,5
<b>Affections de l’oreille et du labyrinthe</b>			
Acouphène	3,9	5,1	1,8
<b>Affections oculaires</b>			
Amblyopie	2,9	2,4	1,8
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Douleur abdominale	3,9	3,5	1,6
Constipation	6,5	10,8	6,8
Diarrhée	3,9	5,9	5,7
Bouche sèche	13,1	16,5	7
Dyspepsie	4,2	4,7	4,4
Flatulence	1,8	3,1	2,1
Nausées	10,7	12,6	7,5
Vomissements	1,8	3,9	1,6
<b>Infections et infestations</b>			
Grippe	6,2	2,4	3,1
Infection	4,7	7,5	6,5
<b>Lésions, intoxications et complications d’interventions</b>			
Lésion	1,8	1,8	1,8
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Appétit diminué	3,1	4,5	1,6

<b>Catégorie, effet indésirable / terme préférentiel</b>	<b>% EI BUP SR 100-150 (n = 382)</b>	<b>% EI BUP SR 200-300 (n = 491)</b>	<b>% EI PBO (n = 385)</b>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	2,6	0,8	0,5
Dorsalgie	1,8	4,5	3,1
Dorsalgie	1	0,2	0,5
Contractures musculaires	1,6	3,3	2,9
Myalgie	0,8	1	0,3
Contractions fasciculaires	1,3	2	1,3
Cervicalgie			
<b>Affections du système nerveux</b>			
Sensation vertigineuse	7,1	8,6	5,5
Dysgueusie	1	1,4	0,3
Céphalées	27,5	26,9	23,4
Hypertonie	1	1,2	0,5
Migraine	0,8	1,4	1
Somnolence	2,6	2,0	2,1
Tremblement	3,1	6,1	0,8
<b>Affections psychiatriques</b>			
Agitation	1,6	3,5	1,8
Anxiété	4,5	4,3	3,1
Insomnie	7,9	11,4	6,5
Irritabilité	2,4	3,9	1,6
Diminution de la libido	1	0,6	0,5
Nervosité	4,5	4,1	2,6
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Pharyngite	1,3	2,9	1,8
Pharyngite	9,9	6,7	9,6
Rhinite	1,6	2,4	2,1
Sinusite			
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Prurit	2,4	2,2	1,6
Prurit	2,1	4,1	1,3
Éruption cutanée	2,4	5,1	1,6
Hyperhidrose	0,8	1,4	0
Urticaire			

<b>Catégorie, effet indésirable / terme préférentiel</b>	<b>% EI BUP SR 100-150 (n = 382)</b>	<b>% EI BUP SR 200-300 (n = 491)</b>	<b>% EI PBO (n = 385)</b>
<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b>			
Stimulation du système nerveux central	0	1,2	0,5
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Infection des voies urinaires	1	1,8	0,3
Pollakiurie	1,3	2,4	1,6
<b>Affections vasculaires</b>			
Bouffée de chaleur	1,3	1	0,8

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence de moins de 1 % dans trois essais cliniques regroupés portant sur WELLBUTRIN XL dans le traitement du trouble dépressif majeur et trois essais cliniques regroupés portant sur WELLBUTRIN XL dans le traitement de 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 cardiaque, tachycardie, tachycardie supraventriculaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleur auriculaire, mal des transports, vertige, hyperacousie

Affections oculaires : prurit de l'œil, conjonctivite, douleur oculaire, sécheresse oculaire, dacryosténose acquise, diminution de la sécrétion lacrymale, augmentation de la sécrétion lacrymale, photophobie, corps flottants du vitré

Affections gastro-intestinales : diarrhée, gêne abdominale, maladie de reflux gastro-œsophagien, selles fréquentes, douleur abdominale basse, éructation, gastrite, odeur de l'haleine, gêne épigastrique, hyperchlorhydrie, hypoesthésie buccale, lèvres sèches, pancréatite, distension abdominale, intoxication alimentaire, défécation impérieuse, ulcère duodéal hémorragique, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, gingivite, selles peu fréquentes, ulcération buccale, douleur buccale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur, œdème périphérique, asthénie, sensation d'état anormal, sensation de chaud, syndrome grippal, soif, énergie augmentée, faim, malaise, frissons, soupirs, énergie augmentée, sensation de froid, retard de cicatrisation, douleur articulaire au site d'injection, intolérance à la température

Affections du système immunitaire : allergie saisonnière, hypersensibilité médicamenteuse, sensibilité au caoutchouc, hypersensibilité, allergie alimentaire

Infections et infestations : bronchite, infection fongique, infection de l'oreille, gastroentérite, vulvovaginite bactérienne, cystite, zona, pharyngite, infection mycotique vulvovaginale, infection de plaie, conjonctivite, caries dentaires, infection à herpèsvirus, orgelet, infection localisée, infection virale des voies aériennes 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

Lésions, intoxications et complications d'interventions : contusion, entorse d'un ligament, claquage de muscle, déchirure cutanée, abrasion cutanée, douleur lors d'une intervention, lésion de membre, brûlure solaire, surdosage accidentel, morsure par un arthropode, fracture des os de la face, lésion de la bouche, lésion des tissus mous, fracture du poignet, lésion du dos, lésion articulaire, épicondylite, commotion, chute, griffure d'animal, déchirure cutanée, fracture de membre inférieur

Investigations : pression artérielle augmentée, poids augmenté, fréquence cardiaque irrégulière

Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué, désir immodéré de nourriture, appétit augmenté, déshydratation, hypercholestérolémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : tension musculaire, douleur cervicale, contractions fasciculaires, douleur de la mâchoire, raideur musculosquelettique, contractures musculaires, sensation de lourdeur, tendinite, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, bursite, douleur du flanc, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, ostéoporose, trouble tendineux

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : carcinome basocellulaire, kyste, cancer du sein

Affections du système nerveux : amnésie, diminution du niveau de conscience, perturbation de l'attention, dyslexie, céphalée d'origine sinusienne, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, migraine, contractions musculaires involontaires, myoclonie, paresthésie, paresthésie orale, parosmie, sédation, céphalée de tension, hyperactivité psychomotrice, somnolence, syndrome du canal carpien, compression nerveuse, trouble sensoriel, hypotonie, sciatique

Affections psychiatriques : agression, labilité affective, colère, bruxisme, état confusionnel, pleurs, trouble de dépersonnalisation-déréalisation, humeur dépressive, symptôme dépressif, trouble de l'excitation sexuelle, insomnie terminale, humeur euphorique, sentiment de désespoir, sentiment d'inutilité, hallucination, hallucination auditive, humeur modifiée, sautes d'humeur, nervosité, anomalie de l'orgasme, paranoïa, trouble du sommeil, tension, pensée anormale, trichotillomanie, diminution de la libido, cauchemar, impatiences, réaction de panique, désorientation, hostilité, hyperactivité psychomotrice, stress, apathie, idée délirante, humeur modifiée, persévération, somnambulisme, comportement d'évitement social

Affections du rein et des voies urinaires : impériosité mictionnelle, douleur urétrale, dysurie, vessie hypertonique, trouble mictionnel, polyurie, douleur rénale, incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein : hémorragie intermenstruelle, règles irrégulières, aménorrhée, éruption génitale, syndrome prémenstruel, dysérection, trouble menstruel, hypersensibilité mammaire, douleur testiculaire, calcifications mammaires, accroissement mammaire, douleur du mamelon, kyste de l'ovaire, hémorragie vaginale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, dyspnée, épistaxis, sécrétion des voies respiratoires supérieures augmentée, congestion de l'appareil respiratoire, rhinorrhée, trouble des sinus, éternuement, irritation de la gorge, affection des cordes vocales, bâillement, douleur sinusienne, hyperventilation, ronflement, sécheresse nasale, douleur pleurale, congestion pulmonaire, sibilances

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, sueur froide, kyste dermique, sécheresse cutanée, tendance ecchymotique, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, éruption érythémateuse, irritation cutanée, urticaire, eczéma, œdème de la face, hypotrichose, prurit, gonflement du visage, œdème périoral, dermatite allergique, éruption prurigineuse,

trouble des glandes sébacées

Affections vasculaires : bouffée congestive, froideur des extrémités

### **Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) associés à WELLBUTRIN SR et observés pendant la mise au point et après la commercialisation du bupropion pour d'autres préparations et indications**

Les effets indésirables dont les fréquences sont fournies ci-dessous sont survenus pendant des 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 au cours 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 ayant mené à l'abandon du traitement pendant un essai ouvert de pharmacovigilance portant sur WELLBUTRIN SR en comprimés (n = 3 100). Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement sont inclus, sauf ceux énumérés au tableau 4, 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 sont survenus chez moins de deux patients.

Les effets importants sur le plan clinique sont décrits à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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 surviennent chez au moins 1 patient sur 100. Les effets peu fréquents sont ceux qui surviennent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000, tandis 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 sont survenus pendant des essais cliniques ou la période post-commercialisation du bupropion. Seuls les effets indésirables qui n'ont pas été précédemment répertoriés pour le bupropion à libération prolongée sont inclus. On ignore jusqu'à quel point ces effets peuvent être associés à WELLBUTRIN SR.

Affections hématologiques et du système lymphatique – Peu fréquent : ecchymose. Ont également été observés : anémie, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopénie et thrombopénie.

Affections cardiaques – Rare : syncope. Ont également été observés : bloc complet, extrasystoles et infarctus du myocarde.

Affections endocriniennes – Ont également été observés : hyperglycémie, hypoglycémie et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Affections oculaires – Peu fréquents : trouble de l'accommodation et sécheresse oculaire. Ont également été observés : diplopie et mydriase.

Affections gastro-intestinales – Peu fréquents : bruxisme, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, ptyalisme, ulcérations buccales et stomatite. Rare : œdème de la langue. Ont également été observés : colite, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, perforation intestinale, pancréatite et ulcère gastrique.

Troubles généraux – Peu fréquents : frissons, œdème de la face et soif. Rare : malaise. A également été observé : fièvre.

Affections hépatobiliaires – Peu fréquents : fonction hépatique anormale et ictère. Ont également été observés : hépatite, lésion du foie.

Investigations – A également été observé : électroencéphalogramme anormal.

Troubles du métabolisme et de la nutrition – Peu fréquents : œdème et œdème périphérique. Très rare : hyponatrémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif – Peu fréquent : douleur musculosquelettique du thorax. Ont également été observés : arthrite, rigidité musculaire/fièvre, rhabdomyolyse et faiblesse musculaire.

Affections du système nerveux – Peu fréquents : coordination anormale, accident vasculaire cérébral, hyperkinésie, hypoesthésie et vertige. Rares : amnésie et ataxie. Ont également été observés : akinésie, aphasie, coma, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, syndrome extrapyramidal, hypokinésie, névralgie, neuropathie périphérique, syndrome sérotoninergique et dyskinésie tardive.

Affections psychiatriques – Peu fréquents : trouble de dépersonnalisation-déréalisation, dysphorie, labilité affective, hostilité et idées suicidaires. Rares : déréalisation et hypomanie. Ont également été observés : délire, humeur euphorique, hallucinations, augmentation de la libido, manie et paranoïa.

Affections du rein et des voies urinaires – A également été observé : glycosurie.

Affections des organes de reproduction et du sein – Peu fréquents : dysérection et trouble prostatique. Ont également été observés : trouble de l'éjaculation, dyspareunie, gynécomastie, ménopause, érection douloureuse, salpingite et infection vaginale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales – Rares : bronchospasme et dyspnée. Ont également été observés : pneumonie et épistaxis.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané – Peu fréquent : réaction de photosensibilité. Rare : éruption maculopapuleuse. Ont également été observés : alopécie, hirsutisme, œdème de Quincke, dermite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson. 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 ressembler à ceux de la maladie sérique.

Actes médicaux et chirurgicaux – Peu fréquent : vasodilatation.

Affections du rein et des voies urinaires – Peu fréquent : polyurie. Ont également été observés : cystite, dysurie, incontinence urinaire et rétention urinaire.

Affections vasculaires – Peu fréquent : hypotension orthostatique. Ont également été observés : hypotension, hypertension (certains cas sévères, voir [Cardiovasculaire](#)), phlébite et embolie pulmonaire.

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

Outre les effets mentionnés ci-dessus pour WELLBUTRIN XL, les effets indésirables décrits ci-dessous ont été signalés avec la préparation de bupropion à libération prolongée après sa commercialisation chez des patients dépressifs et chez des fumeurs non dépressifs, ainsi qu'avec la préparation de bupropion à libération immédiate après sa commercialisation.

## Dysphémie

Des rapports de pharmacovigilance laissent entrevoir un lien entre la dysphémie et WELLBUTRIN XL. Les symptômes disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement et peuvent réapparaître à la reprise du traitement. Les symptômes peuvent être exacerbés chez les patients ayant des antécédents de dysphémie.

## Convulsions

Les cas signalés après la commercialisation portent à penser que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par WELLBUTRIN XL est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, le traitement par WELLBUTRIN XL ne devrait pas être réinstauré chez les patients qui ont subi une crise convulsive pendant le traitement par l'une ou l'autre des préparations de bupropion (WELLBUTRIN SR OU ZYBAN<sup>MD</sup>) (voir [Convulsions](#)).

## Trouble cutané

Des cas rares ont été observés pour pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

Les produits suivants peuvent avoir des interactions médicamenteuses graves avec WELLBUTRIN XL :

- médicaments qui contiennent du chlorhydrate de bupropion (p. ex., WELLBUTRIN SR, ZYBAN et CONTRAVE);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- médicaments qui contiennent de la thioridazine.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) pour en savoir plus.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études in vitro indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (voir [Métabolisme](#)). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre WELLBUTRIN XL et les médicaments qui influent sur l'isoenzyme CYP2B6 (p. ex., orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine et clopidogrel). Le thréohydrobupropion, un métabolite du bupropion, ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450. Peu de données ont été recueillies de façon systématique sur le métabolisme du bupropion lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments ou sur les effets de WELLBUTRIN SR sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels il est administré.

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

sains de sexe masculin, aucune preuve de l'induction de son propre métabolisme n'a pu être observée.

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Interactions avec l'alcool

Dans la période de post-commercialisation, des effets indésirables de nature neuropsychiatrique ou une réduction de la tolérance à l'alcool ont été signalés chez des patients qui avaient bu de l'alcool durant le traitement par le bupropion. De rares cas de décès ont été signalés à la suite de cette association. Cependant, aucun lien causal n'a été déterminé. Toute consommation d'alcool durant le traitement par le bupropion doit être évitée (*voir aussi [Convulsions](#)*).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou encore sur d'éventuelles interactions qui devraient être intenses ou graves (c.-à-d. associations précisées comme étant contre-indiquées).

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec WELLBUTRIN XL**

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par la CYP2D6, y compris la plupart des antidépresseurs (les ISRS et bon nombre d'agents tricycliques), les bêtabloquants et les antiarythmiques	EC	<p>↓ isoenzyme CYP2D6</p> <p>Le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 in vitro. Chez 15 sujets de sexe masculin (âgés de 19 à 35 ans) qui accusaient un métabolisme marqué à l'égard de la CYP2D6, l'administration quotidienne de bupropion, à raison de 150mg deux fois par jour, suivie d'une dose unique de</p>	Un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par la CYP2D6 doit être entrepris à la plus faible dose de la gamme posologique du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par la CYP2D6, on doit envisager de réduire la dose du médicament initial, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.

		50 mg de désipramine a entraîné une augmentation moyenne de la $C_{max}$ , de l'ASC et de la $t_{1/2}$ de la désipramine par un facteur approximatif de deux, de cinq et de deux, respectivement. Cet effet a persisté pendant au moins 7 jours après la dernière dose de bupropion.	
Tamoxifène (promédicament nécessitant une activation métabolique par la CYP2D6)	T	↓ efficacité du tamoxifène	L'administration concomitante du tamoxifène et d'inhibiteurs puissants de la CYP2D6, comme le bupropion, peut réduire les concentrations du principal métabolite actif (endoxifène), ce qui peut avoir pour effet de diminuer l'efficacité du tamoxifène. Le bupropion ne doit pas être administré en association avec le tamoxifène; d'autres traitements doivent être envisagés ( <a href="#">voir Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)</a> ).
Citalopram	EC	↑ $C_{max}$ et ASC du citalopram	Dans le cadre d'une étude croisée en trois périodes et par traitement séquentiel menée chez 30 volontaires en bonne santé, le bupropion a augmenté la $C_{max}$ et l'ASC du citalopram de 30 % et de 40 %, respectivement. Le citalopram n'a pas modifié de façon notable les propriétés pharmacocinétiques du bupropion.
Ritonavir/lopinavir  Éfavirenz	EC	↓ 20-80 % de l'ASC du bupropion  ↓ 55 % de l'ASC du bupropion  Dans le cadre d'une étude séquentielle, ouverte et en deux	La dose de bupropion peut devoir être augmentée chez les patients qui reçoivent du ritonavir, du lopinavir ou de l'éfavirenz avec le bupropion. Il faut toutefois se garder de dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de bupropion. Les effets du bupropion sur les

		<p>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 a entraîné une diminution de l'exposition au bupropion (150-300 mg par jour) et à ses principaux métabolites, de l'ordre d'environ 20 % à 80 % et de façon proportionnelle à la dose. De même, la prise unique quotidienne d'éfavirenz à 600 mg pendant deux semaines a entraîné une diminution d'environ 55 % de l'exposition à une seule dose de 150 mg de bupropion par voie orale chez 13 volontaires en santé (âgés de 18 à 55 ans).</p>	<p>paramètres pharmacocinétiques de l'association du ritonavir/lopinavir et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.</p>
Administration concomitante de thioridazine contre-indiquée	T	<p>↓ inhibition du métabolisme de la thioridazine</p>	<p>Administrée seule, la thioridazine, un antipsychotique, entraîne l'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, une inhibition du métabolisme de la thioridazine devrait augmenter ce risque. Selon une étude menée in vivo, les médicaments qui inhibent la CYP2D6 élèveront la concentration</p>

			<p>plasmatique de la thioridazine. Par conséquent, l'usage concomitant de la thioridazine et de WELLBUTRIN XL est contre-indiqué (<a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p>
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	↑ toxicité aiguë du bupropion	<p>Des études menées sur les animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par la phénelzine, un IMAO (<a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p>
Cimétidine	EC	↑ ASC (16 %) et C <sub>max</sub> (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion combinés	<p>Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés dans le cadre d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après l'administration orale de deux comprimés de WELLBUTRIN SR à 150 mg avec et sans 800 mg de cimétidine. Une dose unique de cimétidine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques estimatifs d'une dose unique de bupropion ou d'hydroxybupropion, mais a causé une augmentation faible, mais statistiquement significative, de l'ASC (16 %) et de la C<sub>max</sub> (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion combinés.</p>
Lamotrigine	EC	↑ ASC de son métabolite	<p>Dans une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 12 volontaires en santé, l'administration de multiples doses de bupropion à libération prolongée par voie orale, à raison de 150 mg deux fois par jour, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de 100 mg de lamotrigine; elle a été associée à une augmentation de seulement 15 % de l'ASC du métabolite de la lamotrigine (glucuronide de lamotrigine), pourcentage jugé non</p>

			significatif sur le plan clinique. Le ou les effets de la lamotrigine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion sont inconnus.
Lévodopa et amantadine	EC	<p>↑ fréquence des effets indésirables de nature neuropsychiatrique</p>	<p>Des données cliniques limitées permettent de penser que la fréquence d'effets neuropsychiques indésirables, tels que la confusion, l'agitation et le délire, est accrue chez les patients recevant du bupropion en concomitance avec la lévodopa ou l'amantadine. Des tremblements, de l'ataxie et des étourdissements ont aussi été signalés.</p> <p>WELLBUTRIN XL doit être administré avec prudence aux patients prenant déjà de la lévodopa ou de l'amantadine, une faible dose étant utilisée au départ, puis augmentée graduellement.</p>
Clopidogrel et ticlopidine	EC	<p>↑ concentrations plasmatiques de bupropion et ↓ concentrations d'hydroxybupropion</p> <p>On a noté une réduction de l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) moyenne 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.</p>	<p>Il a été démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent de manière importante l'hydroxylation du bupropion catalysée par la CYP2B6. Cela pourrait diminuer l'efficacité du bupropion et pourrait également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la concentration du bupropion, comme les convulsions (<a href="#">voir Convulsions</a>). Il est probable que la posologie du bupropion doit être ajustée chez les patients qui prennent du clopidogrel ou de la ticlopidine.</p>
Digoxine	EC	<p>↓ ASC<sub>0-24h</sub> de la digoxine et augmentation de la clairance rénale</p> <p>Selon un rapport</p>	<p>L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut diminuer le taux de digoxine. La prudence est de mise lorsqu'une administration concomitante de</p>

		clinique, lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (150 mg à libération prolongée) diminue de 1,6 fois l'ASC <sub>0-24h</sub> de la digoxine et augmente de 1,8 fois la clairance rénale chez les volontaires en santé.	WELLBUTRIN XL et de digoxine est requise.
Médicaments qui prédisposent les patients aux convulsions	T		L'administration concomitante de comprimés WELLBUTRIN XL et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex., antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes à action générale, etc.) doit être entreprise avec une extrême prudence ( <i>voir <a href="#">Convulsions</a></i> ). La dose initiale doit être faible, puis augmentée de façon graduelle.
Autres médicaments agissant sur le SNC	T		Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante de WELLBUTRIN XL et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'une administration concomitante de WELLBUTRIN XL et de ces médicaments est requise.
Interaction avec la nicotine par voie transdermique	EC		( <i>voir <a href="#">Cardiovasculaire</a></i> )
ISRS/IRSN	C	↑ sérotonine	Risque accru de toxicité sérotoninergique ( <i>voir <a href="#">Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique</a></i> )

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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions de WELLBUTRIN XL avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

On ne dispose d'aucune preuve selon laquelle WELLBUTRIN XL influencerait sur les épreuves de laboratoire.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

WELLBUTRIN XL (chlorhydrate de bupropion) est un antidépresseur atypique de la classe des aminocétone qui a des propriétés d'activation légère du SNC. Il n'est pas chimiquement apparenté aux antidépresseurs tricycliques et 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.

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 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.

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

Le mode d'action non sérotoninergique du bupropion contribue probablement à son profil d'effets indésirables distinct qui inclut de faibles taux de dysfonction sexuelle et de somnolence (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

## 10.2 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 ne sont que de faibles inhibiteurs des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, 5-HT<sub>2</sub> et cholinergiques muscariniques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites n'inhibent pas l'activité des monoamines-oxydases A et B. Le bupropion et ses principaux métabolites ne présentent aucune affinité notable pour le système du transport de la 5-HT.

L'administration par voie intraveineuse (i.v.) de fortes doses de bupropion n'a eu aucun effet indésirable prolongé sur le système cardiovasculaire du chien (dose cumulative de 13 à 50 mg/kg) ni sur celui du chat (18,5 mg/kg). L'injection par bolus i.v. a provoqué des baisses passagères (< 10 min) importantes 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 l'administration par bolus ont été beaucoup plus importants que ceux observés après l'administration par perfusion de doses équivalentes. 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 le système 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. L'effet du bupropion a été environ 10 fois plus faible que celui de l'imipramine à cet égard. Le médicament est essentiellement dépourvu d'activité sympathomimétique chez le chien et le chat.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

Le bupropion n'a pas été administré à l'humain par voie intraveineuse. C'est la raison pour laquelle la biodisponibilité absolue des comprimés WELLBUTRIN XL chez l'humain n'a pas été déterminée. Chez le rat et le chien, les études ont révélé que la biodisponibilité du bupropion se situait entre 5 % et 20 %. Après administration orale de comprimés WELLBUTRIN SR à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales du bupropion sont atteintes dans les 3 heures. Dans le cadre 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.

Dans une étude à dose unique, la prise d'aliments a augmenté de 11 % la C<sub>max</sub> du bupropion et de 17 % le degré d'absorption, tel qu'exprimé par l'aire sous la courbe (ASC) concentration plasmatique-temps. Le temps moyen requis pour l'obtention de la concentration maximale (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 comparable 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) estimé après l'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. Il compte trois

métabolites actifs : 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. Dans le cadre d'études précliniques visant à prédire l'effet antidépresseur, la puissance de l'hydroxybupropion s'est révélée 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 mesure, par les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. Aucune quantité détectable d'hydroxybupropion n'a été observée avec les isoenzymes CYP1A1 et CYP2D6. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas à la formation du thréohydrobupropion. Chez l'humain, après l'administration d'une dose unique de 150 mg de bupropion, la concentration plasmatique maximale d'hydroxybupropion est atteinte approximativement dans les 6 heures. À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique maximale de l'hydroxybupropion est environ 10 fois celle de la molécule mère. L'ASC de l'hydroxybupropion à l'état d'équilibre est environ 17 fois supérieure à celle du bupropion. Le temps écoulé avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales des métabolites érythrohydrobupropion et thréohydrobupropion est comparable à celui observé avec 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 existe un risque d'interaction avec d'autres médicaments, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par la CYP2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré en concomitance avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme ([voir Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 \(CYP2D6\) et 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Élimination

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F) moyenne ( $\pm$  % du coefficient de variation [CV]) était de 135 ( $\pm$  20 %) et de 209 L/h ( $\pm$  21 %). Après l'administration prolongée de 150 mg de WELLBUTRIN SR toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 34), la Cl/F moyenne à l'état d'équilibre a été de 160 L/h ( $\pm$  23 %). La demi-vie d'élimination moyenne du bupropion a été d'environ 21 heures (estimation faite d'après une série d'essais). Dans le cadre d'une étude sur l'administration de doses multiples, la demi-vie des métabolites a été estimée 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 l'administration orale de 200 mg de <sup>14</sup>C-bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après l'administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

## Proportionnalité de la dose

Une étude de biodisponibilité croisée à répartition aléatoire, bidirectionnelle et à dose unique a été menée auprès de 35 volontaires sains des deux sexes à jeun afin de déterminer la proportionnalité de deux teneurs de WELLBUTRIN XL (2 × 150 mg par rapport à 1 × 300 mg). Le tableau 6 résume les paramètres pharmacocinétiques obtenus de l'étude. Les taux sanguins obtenus avec les comprimés de WELLBUTRIN XL à 150 mg et à 300 mg sont proportionnels à la dose.

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

<b>Bupropion</b> <b>2 × 150 mg vs 1 × 300 mg</b> <b>Moyenne arithmétique (% du CV)</b>		
<b>Paramètre</b>	<b>WELLBUTRIN XL</b> <b>2 × 150 mg</b>	<b>WELLBUTRIN XL</b> <b>1 × 300 mg</b>
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	1 648,85 ± 475,34	1 676,61 ± 474,09
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	1 702,69 ± 489,30	1 728,34 ± 478,43
C <sub>max</sub> (ng/mL)	150,11 ± 7,22	146,88 ± 47,61
T <sub>max</sub> (h)	4,99 ± 0,76	5,20 ± 0,88
T <sub>½</sub> (h)	22,70 ± 7,42	21,84 ± 7,35

## Populations et états pathologiques particuliers

Les facteurs ou les affections (comme une hépatopathie, l'insuffisance cardiaque congestive, l'âge, une médication concomitante, etc.) modifiant la capacité métabolique ou l'élimination pourraient avoir une influence sur le degré et l'ampleur de l'accumulation des métabolites actifs du bupropion. L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être influencée par un dysfonctionnement rénal 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 d'être excrétés dans l'urine.

- **Enfants** : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de WELLBUTRIN XL n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une analyse des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre provenant de plusieurs études d'efficacité sur la dépression menées auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises n'a permis d'établir aucun lien entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude pharmacocinétique à dose unique a démontré que l'élimination du bupropion et de ses métabolites chez les sujets âgés était comparable à celle observée chez les 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 que le risque d'accumulation du bupropion et de ses métabolites était plus élevé chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [Personnes âgées ou patients affaiblis](#)).

- **Origine ethnique** : L'influence de la race (asiatique, noire, blanche) sur la pharmacocinétique du bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération immédiate) a été évaluée à partir de données groupées normalisées sur la dose provenant de cinq études menées auprès de volontaires en santé. Une comparaison des valeurs pharmacocinétiques n'a révélé aucune différence importante entre les races quant à l'ASC ( $p = 0,5564$ ) et la  $C_{max}$  ( $p = 0,8184$ ).
- **Insuffisance hépatique** : L'effet d'une atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, l'une chez des sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et l'autre chez des sujets atteints d'une cirrhose d'intensité légère à sévère.

La première étude portait sur 8 personnes souffrant d'hépatopathie alcoolique et 8 témoins appariés bien portants. Bien que les valeurs moyennes de l'ASC n'aient affiché aucune différence notable, l'ASC de la molécule mère, soit le bupropion, et du principal métabolite, soit l'hydroxybupropion, a varié davantage chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique que chez les volontaires en santé et était supérieure d'environ 50 % par rapport à celles des volontaires en santé. La demi-vie moyenne du principal métabolite, l'hydroxybupropion, était considérablement 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 minimales.

La deuxième étude a été menée auprès de 17 sujets présentant une atteinte hépatique ( $n = 9$ , atteinte légère ou de classe A selon la classification de Child-Pugh;  $n = 8$ , atteinte grave ou de classe C selon la classification de Child-Pugh) ainsi que 8 témoins appariés bien portants. Dans le groupe de sujets présentant une atteinte sévère, la valeur de l'ASC moyenne du bupropion était trois fois plus élevée que les valeurs témoins, la clairance moyenne étant réduite de manière proportionnelle. La demi-vie plasmatique et la  $C_{max}$  moyennes étaient plus élevées, respectivement de 40 % et de 70 %. 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 de sujets 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 1 à 3 sujets (selon le paramètre pharmacocinétique examiné), les valeurs individuelles se situaient dans l'intervalle observé chez les sujets sévèrement atteints. En ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques des principaux métabolites, les différences entre les groupes étaient minimales.

Le traitement des patients présentant une atteinte hépatique doit être institué selon une posologie réduite (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [Insuffisance hépatique](#)).

- **Effet du tabac** : Dans le cadre d'une étude à dose unique, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les fumeurs et les non-fumeurs quant à la pharmacocinétique du bupropion ou de ses principaux métabolites.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction de manipulation spéciale est nécessaire.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

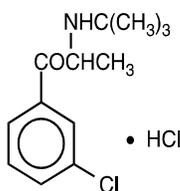
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de bupropion

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche possédant une légère odeur particulière.

Solubilité : La solubilité maximale du chlorhydrate de bupropion dans l'eau est de 312 mg/mL à 25 °C.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

#### Trouble dépressif majeur

**Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur le trouble dépressif majeur**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (M/F)
<b>AK130926</b>	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, avec groupes parallèles	WELLBUTRIN XL  300-450 mg/jour  (450 mg fractionnés en deux doses – 300 mg le matin, suivis de 150 mg 8 heures plus tard)  Voie orale  Période de traitement de 8 semaines	135	18-65	59/76
		Escitalopram Placebo Voie orale  Période de traitement de 8 semaines	132	18-62	56/76
<b>AK130927</b>	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, avec groupes parallèles	WELLBUTRIN XL  300-450 mg/jour  (450 mg fractionnés en deux doses – 300 mg le matin, suivis de 150 mg 8 heures plus tard)  Voie orale	141	19-71	56/85

		Escitalopram 10-20 mg/jour, une fois par jour Placebo  Voie orale  Période de traitement de 8 semaines	141	19-73	53/88
<b>AK130931</b>	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles	WELLBUTRIN XL  300-450 mg/jour  (450 mg en une dose ou fractionnés en deux doses – 300 mg le matin, suivis de 150 mg 8 heures plus tard)  Voie orale  Période de traitement de 8 semaines	135	20-68	46/89
		Placebo Voie orale  Période de traitement de 8 semaines	139	19-69	43/96

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

**Tableau 8 – Résultats des études AK130926, AK130927 et AK130931 portant sur le trouble dépressif majeur**

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
<p><b>Études AK130926 et AK130927</b></p> <p>Comme les études AK130926 et 130927 étaient de conception identique, les données ont été analysées de façon groupée.</p> <p>Lorsque les variables d'efficacité sont prises en considération, les données groupées des études AK130926 et AK130927 révèlent que l'efficacité dans le traitement du trouble dépressif majeur était constamment supérieure dans le groupe WELLBUTRIN XL par rapport au groupe placebo. Les résultats ont été supérieurs dans le groupe WELLBUTRIN XL par rapport au groupe placebo en ce qui concerne les évaluations à l'échelle de dépression de Hamilton, à l'échelle CGI, à l'échelle HAD et à l'inventaire de la motivation et de l'énergie à la 8<sup>e</sup> semaine (dernière observation reportée et observée) et à la 4<sup>e</sup> semaine (dernière observation reportée). Les résultats ont été statistiquement supérieurs dans le groupe WELLBUTRIN XL par rapport au groupe placebo dans la population en intention de traiter, de même que dans la population recevant la dose cible (300 mg/jour).</p>		
<p><b>Étude AK130931</b></p> <p>En ce qui concerne le principal paramètre d'efficacité, une amélioration notable de l'ensemble des symptômes a été observée dans le groupe WELLBUTRIN XL par rapport au groupe placebo, selon la variation moyenne du score au questionnaire IDS-SR (<i>Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report</i>) relatif à l'ensemble des symptômes dépressifs depuis la répartition aléatoire (dernière observation reportée, <math>p = 0,018</math>).</p>	<p>Une amélioration importante a également été observée en ce qui concerne les scores totaux au questionnaire IDS-C (<i>Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician</i>) (dernière observation reportée, <math>p &lt; 0,001</math>) et la sous-échelle IDS-SR portant sur le plaisir, l'énergie et l'intérêt (dernière observation reportée, <math>p = 0,007</math>).</p>	<p>La variation moyenne du score total au questionnaire IDS-SR entre la répartition aléatoire et la 8<sup>e</sup> semaine (observée) était statistiquement plus marquée dans le groupe WELLBUTRIN XL que dans le groupe placebo (moyenne WELLBUTRIN XL = -24,4 vs placebo = -19,3, <math>p = 0,005</math>).</p>

## Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

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

Les caractéristiques démographiques des groupes de traitement, ainsi que de la population totale (des trois études), étaient comparables. La majorité des sujets dans les groupes de traitement étaient des femmes (70 %), et la moyenne d'âge était de 45 ans.

**Tableau 10 – Résultats des études AK130930, AK130936 et AK 100006 portant sur la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure**

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
<p>L'efficacité de WELLBUTRIN XL pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients externes adultes ayant des antécédents de dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver (tel que défini par les critères du DSM-IV). Le traitement a été instauré avant l'apparition des symptômes à l'automne (septembre à novembre), puis arrêté à la suite d'une réduction de la dose durant 2 semaines dès la première semaine du printemps (quatrième semaine de mars), pour un traitement total d'environ 4 à 6 mois chez la majorité des patients.</p>	<p>Au début de l'étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou WELLBUTRIN XL à 150 mg une fois par jour durant 1 semaine, suivi d'une augmentation 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 allaient de 257 à 280 mg/jour.</p>	<p>Dans les 3 études, le pourcentage de patients sans dépression à la fin du traitement était significativement plus élevé avec WELLBUTRIN XL qu'avec le placebo : 81,4 % vs 69,7 %, 87,2 % vs 78,7 % et 84,0 % vs 69,0 % respectivement pour les études 1, 2 et 3, avec des pourcentages de patients sans dépression dans les 3 études groupées de 84,3 % vs 72,0 %.</p>

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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 dans le cadre de ces études.

Cinq études de toxicité à doses répétées ont été menées chez le rat. Dans le cadre d'une étude de 14 jours sur la toxicité orale chez le rat, une augmentation réversible, associée à la dose, du 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, de 100, de 200 et de 300 mg/kg/jour. Cette augmentation du poids du foie était liée à la production d'enzymes microsomaux. Aucune autre modification liée au traitement n'a été observée. Dans le cadre d'une étude de 90 jours, des cas d'irritabilité et d'incontinence urinaire proportionnels à la dose ont été observés. 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 menée chez des rats, une augmentation liée à la dose de la fréquence de la coloration jaune de la fourrure de la région ano-génitale a été observée. Parmi les autres observations, on compte la présence d'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. Des augmentations statistiquement significatives du poids moyen du foie et du rein ont été observées 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.

Dans le cadre d'études à doses répétées menées chez des chiens et allant jusqu'à 50 semaines, une augmentation de la salivation, des vomissements et une sécheresse du museau ou de la gueule ont été observés à l'occasion. En général, des tremblements et une faiblesse ont aussi été observés à la dose de 150 mg/kg/jour. Des diminutions légères ou modérées de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes totaux ont été observées à une fréquence proportionnelle à la dose à la plupart des intervalles d'analyse. Une augmentation légère ou modérée des SGPT, des SGOT et de la phosphatase alcaline et une rétention de la bromosulfonephtaléine ont été observées chez certains chiens.

Une fréquence accrue de nodules hyperplasiques ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire ont été observées chez les rats qui ont reçu de fortes doses de bupropion sur une longue période. 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.

Une augmentation du poids du foie et une hypertrophie associée ont été observées chez les rats et les chiens dans des épreuves biologiques étalées sur la vie consistant en l'administration de doses élevées de médicaments qui induisent les enzymes microsomaux. Une telle induction d'enzymes a été notée chez les animaux, mais pas chez les humains qui reçoivent le bupropion. En outre, selon les données dont on dispose sur les humains, aucune toxicité hépatique n'est associée au bupropion à libération immédiate ou à libération prolongée.

## **Cancérogénicité**

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 en mg/m<sup>2</sup>. Dans l'étude chez le rat, une augmentation des lésions nodulaires prolifératives du foie aux doses variant de 100 à 300 mg/kg/jour a été constatée; les doses faibles n'ont pas fait l'objet de tests. La question de savoir si de telles lésions peuvent être des précurseurs de néoplasme du foie n'a pas encore été résolue. Aucune lésion hépatique de ce type n'a été observée dans l'étude chez la souris, et aucune augmentation des tumeurs malignes du foie ou d'autres organes n'a été constatée dans les deux études.

Le bupropion a entraîné une réaction limite positive (2 à 3 fois le taux de mutation témoin) dans

deux souches sur cinq au test d'Ames pour l'effet mutagène sur les bactéries, ainsi qu'une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une des trois études cytogénétiques in vivo sur la moelle osseuse du rat. La pertinence de ces résultats dans l'estimation du risque pour l'être humain exposé à des doses thérapeutiques est inconnue.

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

Dans une étude sur la reproduction et la fertilité menée sur deux générations chez des rats Long Evans qui ont reçu par gavage des doses de bupropion de 100, de 200 et de 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 fertilité, les anomalies anatomiques macroscopiques, la mort fœtale ou la survie et la croissance des petits durant l'allaitement. Chez les rats femelles de la génération F1, aucun effet lié au médicament n'a été noté concernant l'allaitement, le poids à l'abattage, la capacité de reproduction et les observations post mortem. De même, aucune observation liée au médicament n'a été faite quant à l'état clinique, à la capacité de reproduction ou aux résultats de la nécropsie chez les mâles de la génération F1. Quant à la génération F2, aucun effet associé au médicament n'a été observé sur la proportion mâles/femelles des petits, leur survie ou le poids corporel. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à la nécropsie.

Des études de tératologie ont été menées chez des rats à des doses pouvant atteindre 450 mg/kg ainsi que chez des lapins 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 en mg/m<sup>2</sup>). Ces études n'ont révélé aucun signe d'effet nocif du bupropion sur le fœtus.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrWELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL

#### Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée

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

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Problèmes émotionnels ou comportementaux nouveaux ou aggravés :

- Si avez des idées d'aut mutilation ou de suicide ou que vous songez à faire du tort à autrui à tout moment, dites-le à votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital sans attendre. La surveillance étroite d'un professionnel de la santé est nécessaire dans une telle situation.
- Lorsque vous prenez WELLBUTRIN XL pour la première fois ou lorsque la dose est ajustée, il est possible que vous sentiez votre état s'aggraver au lieu de s'améliorer. Les symptômes peuvent comprendre l'apparition ou l'aggravation d'un sentiment d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Il est important de parler régulièrement avec votre professionnel de la santé de la façon dont vous vous sentez durant votre traitement.
- Il peut être utile de dire à un membre de votre famille ou à un ami proche que vous êtes dépressif. Demandez-lui de lire le présent dépliant. Vous pourriez lui demander de vous dire :
  - s'il pense que votre dépression se détériore, ou
  - si des changements dans votre comportement l'inquiètent.
- Si votre dépression se détériore ou si votre comportement change, dites-le sans attendre à votre professionnel de la santé. Ne cessez pas de prendre votre médicament, car WELLBUTRIN XL prend un certain temps avant d'agir.

#### Pour quoi WELLBUTRIN XL est-il utilisé?

WELLBUTRIN XL est utilisé chez les adultes pour :

- soulager les symptômes de la dépression (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables); ou
- prévenir le retour des épisodes de dépression à l'automne et à l'hiver (trouble dépressif majeur avec épisodes saisonniers en automne et en hiver).

## Comment WELLBUTRIN XL agit-il?

WELLBUTRIN XL est un médicament qui appartient à la classe des antidépresseurs. WELLBUTRIN XL empêcherait le recaptage de substances chimiques dans le cerveau, plus précisément la noradrénaline et la dopamine. Cela contribue à soulager vos symptômes de dépression.

## Quels sont les ingrédients dans WELLBUTRIN XL ?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de bupropion

Ingrédients non médicamenteux : alcool butylique, alcool éthylique dénaturé, alcool isopropylique, alcool polyvinylique, béhénate de glycérol, citrate d'éthyle, colorants FDC rouge et bleu (150 mg), dioxyde de silicium, dioxyde de titane, dispersion de copolymères d'acide méthacrylique, éthylcellulose, oxyde de fer noir (300 mg), polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, vernis laque

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

Comprimés à libération prolongée : 150 mg et 300 mg de chlorhydrate de bupropion.

## Ne prenez pas WELLBUTRIN XL si :

- vous êtes allergique au bupropion ou à l'un des ingrédients contenus dans les comprimés WELLBUTRIN XL;
- vous prenez un autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, comme WELLBUTRIN SR, ZYBAN<sup>MD</sup> ou CONTRAVE<sup>MD</sup>;
- vous souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- vous êtes atteint ou avez été atteint d'un trouble alimentaire tel que :
  - boulimie (manger trop et vomir pour éviter de prendre du poids);
  - anorexie (manger très peu);
- vous buvez beaucoup d'alcool, avez récemment cessé de boire de l'alcool et avez des symptômes de sevrage;
- vous avez abruptement cessé de prendre des benzodiazépines ou d'autres sédatifs (médicaments utilisés pour traiter l'anxiété ou des troubles du sommeil) et avez des symptômes de sevrage;
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), comme la phénelzine, le moclobémide et la tranylcypromine;
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours de la thioridazine (antipsychotique habituellement utilisé pour traiter la schizophrénie et les psychoses).

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

- si vous êtes exposé à un risque élevé de convulsions. Cela comprend si :
  - vous prenez tout autre médicament contenant du bupropion, comme WELLBUTRIN SR, ZYBAN<sup>MD</sup> et CONTRAVE<sup>MD</sup>;

- vous avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions;
- vous avez subi un grave traumatisme crânien;
- vous avez ou avez eu une tumeur au cerveau ou à la moelle épinière;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez une dépendance aux opioïdes, à la cocaïne ou à d'autres drogues qui stimulent le système nerveux central;
- vous consommez beaucoup d'alcool. Il est préférable de ne pas consommer d'alcool. Si vous consommez beaucoup d'alcool et que vous cessez abruptement d'en prendre, vous augmentez le risque d'avoir des convulsions. Assurez-vous de parler de votre consommation d'alcool avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre WELLBUTRIN XL;
- vous souffrez de diabète et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour maîtriser votre taux de sucre dans le sang;
- vous prenez d'autres médicaments qui pourraient augmenter le risque de convulsions, comme :
  - des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou d'autres problèmes de santé mentale (p. ex., des agents sérotoninergiques);
  - des médicaments utilisés pour traiter des symptômes psychotiques;
  - des médicaments utilisés pour traiter le paludisme (malaria);
  - le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
  - l'amantadine, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson;
  - la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires;
  - des corticostéroïdes, qui sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation;
  - certains antibiotiques (p. ex., quinolones);
  - des stimulants vendus sans ordonnance (p. ex., diphenhydramine, dextrométhorphan ou pseudoéphédrine);
  - des aides au régime alimentaire;
- si vous êtes atteint d'un trouble bipolaire;
- si vous utilisez des timbres de nicotine pour vous aider à cesser de fumer;
- si vous avez récemment subi une crise cardiaque ou avez une maladie cardiaque;
- si vous prenez du tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein;
- si vous êtes âgé de 65 ans ou plus;
- si vous prenez des médicaments connus pour abaisser le taux de sodium dans le sang (p. ex., diurétiques thiazidiques);
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez ou avez eu un trouble du langage qui vous fait bégayer (dysphémie). La prise de WELLBUTRIN XL pourrait faire réapparaître ou aggraver votre trouble de langage.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **WELLBUTRIN XL peut causer des effets secondaires graves, comme :**

- **Convulsions** (crises épileptiques) – Le risque de convulsions augmente lorsque vous prenez WELLBUTRIN XL, particulièrement :
  - si votre dose de WELLBUTRIN XL augmente;

- si vous ne prenez pas WELLBUTRIN XL tel qu'il est prescrit;
  - si vous prenez certains médicaments en même temps;
  - si vous êtes exposé à un risque de convulsions plus élevé que d'habitude.
- **Glaucome à angle fermé** (douleur oculaire causée par une hausse de la pression à l'intérieur des yeux)
  - **Problèmes de foie** : comprenant l'hépatite (inflammation du foie) et la jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux)
  - **Réactions allergiques sévères** :
    - WELLBUTRIN XL peut provoquer une réaction allergique. Les symptômes peuvent être les suivants : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage ou de la gorge, douleur musculaire, douleur articulaire, difficulté à respirer, réactions cutanées sévères, douleur thoracique ou fièvre.
    - Si vous avez une réaction allergique pendant que vous prenez WELLBUTRIN XL, vos symptômes peuvent ne pas disparaître même après que vous cessez la prise de ce médicament.
  - **Hallucinations, idées délirantes, paranoïa** (sentir des choses qui n'existent pas ou y croire).
  - **Manie** : Les antidépresseurs, comme WELLBUTRIN XL, peuvent déclencher des épisodes de manie chez les patients atteints d'un trouble bipolaire pendant la phase dépressive de la maladie ou une psychose chez d'autres patients vulnérables.
  - **Hypertension** (pression artérielle élevée) : Votre professionnel de la santé peut surveiller votre pression artérielle, particulièrement si vous utilisez des timbres de nicotine pendant que vous prenez WELLBUTRIN XL.
  - **Hyponatrémie** (faible taux de sodium dans le sang).
  - **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique)** : WELLBUTRIN XL peut entraîner une toxicité sérotoninergique, un problème de santé rare pouvant mettre la vie en danger. Celle-ci peut provoquer des modifications importantes dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique est plus susceptible de survenir lorsque vous commencez à prendre WELLBUTRIN XL ou lorsque votre dose est augmentée. Elle peut aussi survenir si vous prenez WELLBUTRIN XL en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes d'une toxicité sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, sueurs, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideur musculaires; exagération des réflexes, perte de coordination, bouffées de chaleur;
- fréquence cardiaque rapide, variations de la pression artérielle;

- confusion, agitation, impatiences, hallucinations, changements de l'humeur, perte de conscience, anxiété et coma.
- **Réactions cutanées sévères** : WELLBUTRIN XL peut causer des réactions cutanées sérieuses. Cela inclut le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et érythème polymorphe. Arrêtez de prendre WELLBUTRIN XL et contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous avez :
  - Une éruption cutanée sévère.
  - Desquamation de la peau.
  - Cloques autour de la bouche, des yeux ou des organes génitaux.
  - Démangeaison.
  - Douleur thoracique.
  - Enflure.
  - Essoufflement.
  - Douleur corporelle.
  - Fièvre.
- **Lupus érythémateux disséminé et lupus érythémateux cutané** : WELLBUTRIN XL a été associé à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes chez les patients vulnérables au lupus érythémateux disséminé et au lupus érythémateux cutané. Ce sont des maladies auto-immunes dans lesquelles votre système immunitaire s'attaque aux tissus et aux organes de votre propre corps. Parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé si vous observez les phénomènes suivants : plaques principalement au visage, fatigue, douleur articulaire, enflure aux articulations, douleur musculaire, éruption cutanée, enflure, fièvre, nausées ou perte d'appétit.

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** plus loin pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

**Alcool** : WELLBUTRIN XL abaisse la tolérance à l'alcool. Ainsi, les effets de l'alcool pourraient se manifester avec une quantité d'alcool moindre qu'à l'habitude. La consommation d'alcool pendant que vous prenez WELLBUTRIN XL peut augmenter le risque de convulsions et de réactions allergiques. Il est préférable de vous abstenir de boire de l'alcool pendant que vous prenez WELLBUTRIN XL pour éviter les effets secondaires.

**Usage inapproprié** : WELLBUTRIN XL doit uniquement être administré par voie orale. La prise de WELLBUTRIN XL d'une autre façon peut provoquer des convulsions, une surdose et même la mort.

**Conduite automobile et utilisation de machines :**

WELLBUTRIN XL peut diminuer votre capacité d'exécuter des tâches demandant du jugement ou des aptitudes motrices et cognitives. Vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines tant que vous ne connaissez pas les effets qu'a WELLBUTRIN XL sur vous.

**Grossesse :**

- Si vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé déterminera si WELLBUTRIN XL vous convient. Il vous exposera également les risques d'anomalies congénitales et de

complications après la naissance si vous prenez WELLBUTRIN XL pendant votre grossesse.

- Si vous avez pris WELLBUTRIN XL pendant votre grossesse, soyez prête à demander immédiatement une assistance médicale pour votre nouveau-né s'il :
  - a de la difficulté à respirer ou à se nourrir;
  - a une raideur musculaire ou s'il n'a pas de tonus musculaire (comme une poupée de chiffon);
  - a des convulsions (crises épileptiques);
  - a des tremblements (agitation);
  - pleure constamment.
- Dites-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant que vous prenez WELLBUTRIN XL. Il est très important de **ne pas** cesser de prendre WELLBUTRIN XL sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

**Allaitement** : WELLBUTRIN XL passe dans le lait maternel et pourrait être nocif pour le nourrisson allaité. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous devez prendre WELLBUTRIN XL ou allaiter. Vous **ne** devez **pas** faire les deux.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Les produits suivants peuvent avoir des interactions médicamenteuses graves avec WELLBUTRIN XL :

- médicaments qui contiennent du chlorhydrate de bupropion (p. ex., WELLBUTRIN SR, ZYBAN<sup>MD</sup> et CONTRAVE<sup>MD</sup>);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), utilisés pour traiter la dépression (p. ex., phénelzine, moclobémide et tranylcypromine), pris au cours des 14 jours précédents;
- médicaments contenant de la thioridazine, habituellement utilisés pour traiter la schizophrénie et les psychoses, pris au cours des 14 jours précédents.

Ne prenez pas WELLBUTRIN XL si vous prenez l'un de ces médicaments. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.

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

- médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres maladies mentales, comme le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine, la nortriptyline, l'imipramine, la désipramine, la fluoxétine, la sertraline, l'halopéridol ou la rispéridone;
- médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, comme la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine;
- médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions, comme la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme la cyclophosphamide ou l'ifosfamide;

- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, comme le ritonavir, le lopinavir ou l'éfavirenz;
- bêtabloquants, qui sont utilisés pour abaisser la pression artérielle; ils comprennent le métoprolol, le bisoprolol ou le carvedilol;
- médicaments qui régulent le rythme cardiaque, comme la propafénone ou la flécaïnide;
- médicaments utilisés pour réduire les caillots sanguins, comme la ticlopidine ou le clopidogrel;
- timbres de nicotine pour vous aider à cesser de fumer;
- tamoxifène, un médicament pour traiter le cancer du sein;
- digoxine, un médicament utilisé pour traiter différents troubles cardiaques;
- théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires;
- lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- corticostéroïdes, comme la prednisone, qui sont utilisés pour traiter l'inflammation;
- boissons alcoolisées.

### Comment prendre WELLBUTRIN XL :

- WELLBUTRIN XL en comprimés à libération prolongée ne doit pas être confondu avec d'autres préparations de bupropion.
- Prenez WELLBUTRIN XL exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Vous devez le prendre une fois par jour à la même heure, habituellement le matin. Si vous avez des difficultés avec ce schéma posologique, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous devez prendre WELLBUTRIN XL par la bouche. Avalez votre comprimé WELLBUTRIN XL entier avec un liquide. Vous ne devez pas fractionner, mâcher ou écraser les comprimés.
- N'augmentez **jamais** la dose de WELLBUTRIN XL, 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 :
  - continuez de le prendre, car il faut un certain temps à WELLBUTRIN XL pour agir; et
  - parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Vous devez consulter votre professionnel de la santé avant de décider par vous-même d'arrêter de prendre votre médicament. Vous pourriez avoir des effets secondaires indésirables si vous cessez subitement de prendre WELLBUTRIN XL.

### Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre maladie.

- La posologie habituelle pour adultes est un comprimé de 150 mg pris **une fois** par jour, habituellement le matin.
- Après une semaine, votre posologie pourrait être augmentée à un comprimé de 300 mg une fois par jour.
- La posologie habituellement recommandée pour les adultes est un comprimé de 300 mg une fois par jour.

## Surdosage :

Les symptômes d'une surdose sont les suivants :

- somnolence;
- évanouissement;
- arrêt respiratoire (arrêt de la respiration);
- amnésie (perte de mémoire);
- convulsions;
- battements cardiaques irréguliers, ce qui peut menacer la vie;
- syndrome sérotoninergique, qui est un trouble grave pouvant menacer la vie. Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour en savoir plus.

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

## Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de WELLBUTRIN XL, ne la prenez pas et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. **Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.**

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

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

## Les effets secondaires de WELLBUTRIN XL comprennent les suivants :

- **Effets secondaires très fréquents** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)
  - constipation;
  - bouche sèche;
  - maux de tête;
  - insomnie (trouble du sommeil qui consiste à avoir du mal à s'endormir);
  - bourdonnement d'oreilles.
- **Effets secondaires fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
  - rêves anormaux;
  - acné;
  - nez bouché ou congestionné;
  - perte de poids;
  - sensation de nervosité;
  - flatulence;
  - bouffées de chaleur;
  - pertes de mémoire;

- spasmes musculaires;
- règles douloureuses ou crampes menstruelles;
- attaque de panique;
- tremblements;
- altération du goût;
- soif.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
<b>Convulsions (crises épileptiques) :</b> perte de conscience avec tremblement incontrôlable			√
<b>Lupus érythémateux disséminé et lupus érythémateux cutané :</b> plaques rouges principalement au visage pouvant être accompagnées de fatigue, de douleur ou d'enflure aux articulations, de douleur musculaire, de fièvre, de nausées ou d'une perte d'appétit		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Agressivité</b>		√	
<b>Gaucome à angle fermé</b> (douleur oculaire causée par une augmentation de la pression à l'intérieur des yeux) : vision trouble, halos autour des lumières, douleur et rougeur aux yeux, nausées et vomissements, ou mal de tête sévère			√
<b>Hallucinations, idées délirantes ou paranoïa</b> (sentir des choses qui n'existent pas ou y croire)		√	
<b>Hypertension</b> (élévation de la pression artérielle) : essoufflement, fatigue,	√		

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
étourdissements, évanouissements, douleur ou oppression à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques			
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, courbatures, raideur ou manque de coordination musculaires, convulsions ou coma		√	
<b>Incapacité à uriner</b>		√	
<b>Troubles hépatiques</b> (incluant hépatite et jaunisse) : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit ou démangeaisons		√	
<b>Manie</b> : exaltation de l'humeur ou irritabilité, éloquence rapide, prise de risques accrue, diminution du besoin de sommeil ou pensées accélérées		√	
<b>Nouvelles ou aggravation de problèmes émotionnels et comportementaux</b> : Sentiment de colère, agressif, inquiet, agité, hostile ou impulsif, sentiment de violence, sentiment que vous n'êtes pas vous-même ou vous êtes moins inhibé.		√	
<b>Mauvaise maîtrise de la glycémie</b>	√		
<b>Pensées morbides ou suicidaires</b> : Pensées ou actions de blesser ou de tuer vous-même ou quelqu'un d'autre.			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Toxicité sérotoninergique (aussi appelée <i>syndrome sérotoninergique</i>)</b> : agitation et impatiences, bouffées de chaleur, secousses musculaires, mouvements involontaires des yeux, sueurs abondantes, température corporelle élevée (au-dessus de 38 °C) ou rigidité musculaire			√
<b>Réactions allergiques sévères</b> : éruption cutanée rouge et grumeleuse ou boursouflée, enflure du visage ou de la gorge, difficulté à respirer, écroulement, évanouissement, douleur musculaire ou articulaire sévère			√

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

ou

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

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

**Entreposage :**

- Conservez WELLBUTRIN XL à la température ambiante (15 à 30 °C).
- Maintenez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre WELLBUTRIN XL, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

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

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

Le présent dépliant a été rédigé par

**Bausch Health, Canada Inc.**

2150, boul. St-Elzéar Ouest

Laval (Québec) H7L 4A8

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

Dernière révision : 14 juillet 2022