

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-BUPROPION XL

Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée

150 mg et 300 mg

Norme du fabricant

Antidépresseur

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 08 août 2017

N° de contrôle de la présentation : 207941

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	31
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
CONSERVATION ET STABILITÉ	40
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ÉTUDES CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	49
TOXICOLOGIE	52
RÉFÉRENCES	55
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	57

Pr MYLAN-BUPROPION XL

Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée

150 mg et 300 mg

Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée à 150 mg et 300 mg	Dioxyde de silice colloïdal, acide hydrochlorique, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et acide stéarique. Enrobage : Eudragit L30 D-55, mannitol, polyéthylène glycol, polysorbate, alcool polyvinylique, talc et citrate de triéthyle. Encre : hypromellose, oxyde de fer noir, alcool isopropylique et propylène glycol.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Trouble dépressif majeur :

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

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

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

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

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- Traités à l'aide d'autres médicaments renfermant du chlorhydrate de bupropion comme les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ou ZYBAN[®], car la fréquence des crises convulsives est fonction de la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Souffrant de troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, parce qu'on a observé une fréquence plus élevée de convulsions chez les patients traités pour la boulimie avec la formulation de bupropion à libération immédiate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

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

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

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Enfants : Données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo

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

Adultes et enfants : Données supplémentaires

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

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

Convulsions :

Les patients doivent être avisés que Mylan-Bupropion XL contient le même principe actif (chlorhydrate de bupropion) que ZYBAN® et les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée. Mylan-Bupropion XL NE doit PAS être administré aux patients qui prennent un médicament contenant du chlorhydrate de bupropion (voir CONTRE-INDICATIONS).

On ne devrait pas excéder la dose recommandée des comprimés à libération prolongée de bupropion, puisque le bupropion est associé à un risque de convulsions relié à la dose. L'incidence globale des convulsions avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée était d'environ 0,1 % à des doses allant jusqu'à 450 mg/jour durant les essais cliniques (2 sujets sur 2 146 patients). L'incidence des convulsions dans les essais cliniques à des doses de 450 mg/jour était d'environ 0,39 % (2 sujets sur 537). On n'a rapporté aucun cas de convulsions dans les essais cliniques où les sujets (n = 1 638) ont été traités à des doses allant jusqu'à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour. Des données de pharmacovigilance indiquent que l'on a observé des convulsions à toutes les doses et avec toutes les formulations de chlorhydrate de bupropion.

Facteurs de risque de convulsions :

Il semble que le risque de convulsions lors de la prise de bupropion soit associé à la présence de facteurs prédisposants. Par conséquent, une extrême vigilance s'impose chez les patients qui présentent des facteurs prédisposants qui accroissent le risque de convulsions :

- Convulsions antérieures (voir CONTRE-INDICATIONS);
- Antécédents de traumatisme crânien;
- Tumeur du système nerveux central (SNC);
- Présence d'une insuffisance hépatique grave;
- Consommation excessive d'alcool; dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants;
- Prise concomitante de médicaments qui abaissent le seuil convulsif, entre autres, antipsychotiques, antidépresseurs, lithium, amantadine, théophylline, corticostéroïdes systémiques, antibiotiques de type quinolone et antipaludéens;
- Prise de stimulants ou d'anorexigènes en vente libre;
- Diabète traité par des hypoglycémifiants oraux ou par l'insuline.

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

Pour réduire au minimum le risque de crises convulsives :

- La dose quotidienne totale de comprimés de chlorhydrate de bupropion ne doit pas dépasser 300 mg (la dose maximale recommandée).

Advenant une crise convulsive :

On devrait informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par de Mylan-Bupropion XL, ils doivent communiquer avec leur médecin ou se rendre immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Ils doivent cesser de prendre de Mylan-Bupropion XL et ne jamais reprendre le traitement après avoir subi une crise convulsive associée à des comprimés de chlorhydrate de bupropion, à libération prolongée ou immédiate, ou ZYBAN[®].

Usage inapproprié de MYLAN-BUPROPION XL par injection ou inhalation

Mylan-Bupropion XL est destiné uniquement à l'administration par voie orale. On a rapporté des cas d'inhalation de comprimés écrasés ou d'injection de bupropion dissout, ce qui peut entraîner une libération et une absorption plus rapides et une possible surdose. Des cas de crises convulsives et/ou de décès ont été signalés lors de l'administration de bupropion par voie intranasale ou par injection parentérale.

Risque d'hépatotoxicité :

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

Détérioration clinique et suicide :

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

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

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

Réactions allergiques :

Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke ou dyspnée, nécessitant des soins médicaux, ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le bupropion (1 à 3 patients sur 1 000). De plus, dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique ont été signalés spontanément en rapport avec l'usage du bupropion. Au cours d'essais cliniques contrôlés ou non contrôlés, des troubles dermatologiques - en particulier éruptions cutanées, prurit et urticaire - ont conduit à la cessation du traitement chez respectivement 1,5 % et 1,9 % des sujets recevant le bupropion. Advenant la survenue de réactions allergiques, anaphylactoïdes ou anaphylactiques (éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) en cours de traitement, le patient doit cesser de prendre les Mylan-Bupropion XL et consulter un médecin.

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

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

Agitation et insomnie :

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

Psychose, confusion et autres phénomènes neuropsychiatriques :

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

Activation des psychoses ou des manies :

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

Modification de l'appétit et du poids :

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

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

Effets cardiovasculaires

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

Les données d'une étude comparative sur la désaccoutumance au tabac entre la préparation à libération prolongée de bupropion (ZYBAN[®] en comprimés à libération prolongée), la nicotine

par voie transdermique (NVT), l'association de la préparation de bupropion à libération prolongée et de la NVT et enfin un placebo, indiquent une fréquence plus élevée d'hypertension survenant au cours du traitement chez les patients sous l'association bupropion à libération prolongée-NVT. Dans cette étude, 6,1 % des patients traités à l'aide de cette association ont présenté une hypertension durant le traitement par rapport à 2,5 %, 1,6 % et 3,1 % des patients recevant le bupropion à libération prolongée, la NVT et le placebo, respectivement. La majorité de ces patients présentaient des signes d'hypertension préexistante. Trois patients (1,2 %) recevant l'association ZYBAN[®]-NVT, ainsi qu'un patient (0,4 %) traité à l'aide de la NVT seulement ont dû cesser de prendre le médicament à l'étude en raison d'une hypertension, comparativement à aucun des patients recevant ZYBAN[®] ou le placebo. Il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle des patients qui reçoivent une association de bupropion et d'un produit de remplacement de la nicotine.

On dispose d'une expérience clinique limitée en ce qui concerne l'innocuité du bupropion chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Par conséquent, la prudence s'impose avec ces groupes de patients. Dans une étude sur des patients dépressifs hospitalisés et souffrant d'insuffisance cardiaque stable, le bupropion a été associé à une augmentation de la tension artérielle en décubitus, entraînant l'abandon du traitement chez deux patients en raison d'une exacerbation de l'hypertension initiale.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)

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

Glaucome à angle fermé

À l'instar d'autres antidépresseurs, Mylan-Bupropion XL peut engendrer une mydriase, qui peut, à son tour, déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez un patient présentant une étroitesse constitutionnelle de l'angle irido-cornéen. Les professionnels de la santé doivent aviser les patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un des symptômes suivants : douleur oculaire, vision altérée, enflure ou rougeurs dans l'œil ou autour de l'œil.

Atteinte hépatique :

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

prolongée sont déconseillés chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence, à dose réduite, sans dépasser 150 mg aux deux jours.

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

Hyponatrémie

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

Atteinte rénale :

Le bupropion est en grande partie transformé en métabolites actifs dans le foie, et ces derniers subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés par les reins. La prudence est de mise lorsque des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée est utilisé chez des patients présentant une atteinte rénale, et il faut envisager une diminution de la fréquence ou de la dose ou des deux, car le bupropion et ses métabolites risquent, chez ces patients, de s'accumuler au-delà des concentrations habituelles. Il faut surveiller le patient de près afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, sécheresse buccale et convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

Risques professionnels :

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

Populations particulières :

Grossesse, travail et accouchement

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

Exposition au cours du premier trimestre

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

Exposition au cours du troisième trimestre

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

Allaitement :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

Mylan-Bupropion XL ne sont pas indiqués chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation. Voir aussi INDICATIONS, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières-Enfants).

Personnes âgées :

Des quelques 6 000 patients ayant participé aux essais cliniques sur le bupropion en comprimés à libération prolongée (études sur la dépression et l'abandon du tabac), 275 étaient âgés d'au moins 65 ans, et 47 avaient au moins 75 ans. En outre, plusieurs centaines de patients de 65 ans et plus ont pris part à des essais cliniques sur le bupropion à libération immédiate (études sur la dépression). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, d'autres données provenant de

l'expérience clinique n'ont pas révélé non plus de différence dans la réponse thérapeutique entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

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

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Par conséquent, comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique ou rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

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

Incidence des effets indésirables couramment observés lors des essais cliniques contrôlés

Trouble dépressif majeur

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

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

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

Effets indésirables entraînant la cessation du traitement

Trouble dépressif majeur

Lors d'études contrôlées par placebo chez des sujets dépressifs (411 patients recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, 412 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 6 % des patients du groupe recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et chez 3 % du groupe placebo. L'incidence de tous les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée était de moins de 1 %.

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

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

Études prospectives ayant évalué les effets indésirables sur la fonction sexuelle

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

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

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

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

Trouble dépressif majeur (TDM)

Le tableau 2 contient la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une incidence de 1 % ou plus chez les patients ayant pris part aux essais contrôlés par placebo et qui étaient plus fréquents dans le groupe recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée que dans le groupe placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés selon la terminologie du MedDRA. (Les effets indésirables liés au fonctionnement sexuel qui se sont produits durant le traitement ont été évalués au moyen de critères spécifiques d'évaluation dans deux études contrôlées par placebo - voir EFFETS INDÉSIRABLES, ÉTUDES PROSPECTIVES AYANT ÉVALUÉ LES EFFETS INDÉSIRABLES SUR LA FONCTION SEXUELLE.)

Tableau 2 : Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur le TDM

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

Classe de système d'organes	Terme de préférence	Résultats regroupés	
		Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée
		n=412	n=411
Troubles cardiaques	Palpitations	10 (2 %)	13 (3 %)
Troubles de l'oreille	Acouphène	3 (< 1 %)	11 (3 %)
Troubles oculaires	Vision trouble	4 (< 1 %)	8 (2 %)
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	42 (10 %)	63 (15 %)
	Bouche sèche	38 (9 %)	79 (19 %)
	Constipation	27 (7 %)	41 (10 %)
	Douleur abdominale supérieure	7 (2 %)	17 (4 %)

Classe de système d'organes	Terme de préférence	Résultats regroupés	
		Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée
		n=412	n=411
	Vomissements	8 (2 %)	10 (2 %)
	Douleur abdominale	5 (1 %)	6 (1 %)
Troubles généraux	Sentiment d'agitation	6 (1 %)	9 (2 %)
	Pyrexie	4 (<1 %)	5 (1 %)
	Douleur thoracique	2 (<1 %)	5 (1 %)
	Malaise thoracique	0	5 (1 %)
Infections et infestations	Nasopharyngite	11 (3 %)	16 (4 %)
	Influenza	6 (1 %)	8 (2 %)
Investigations	Perte de poids	1 (<1 %)	8 (2 %)
	Augmentation de la fréquence cardiaque	0	6 (1 %)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Baisse de l'appétit	14 (3 %)	19 (5 %)
Troubles musculosquelettiques	Myalgie	7 (2 %)	10 (2 %)
Troubles du système nerveux	Étourdissements	15 (4 %)	32 (8 %)
	Tremblements	4 (<1 %)	17 (4 %)
	Dysgueusie	2 (<1 %)	12 (3 %)
Troubles psychiatriques	Insomnie	17 (4 %)	40 (10 %)
	Irritabilité	16 (4 %)	17 (4 %)
	Anxiété	8 (2 %)	21 (5 %)
	Agitation	8 (2 %)	11 (3 %)
	Insomnie d'endormissement	4 (<1 %)	5 (1 %)
	Insomnie du milieu de la nuit	3 (<1 %)	5 (1 %)
	Attaques de panique	1 (<1 %)	5 (1 %)
Troubles respiratoires	Toux	6 (1 %)	10 (2 %)
Tissus cutanés et sous-cutanés	Hyperhidrose	5 (1 %)	9 (2 %)
	Rash	5 (1 %)	11 (3 %)

Classe de système d'organes	Terme de préférence	Résultats regroupés	
		Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée
		n=412	n=411
	Prurit	5 (1 %)	6 (1 %)
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur	2 (<1 %)	5 (1 %)
	Hypertension	3 (<1 %)	5 (1 %)

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Le tableau 3 énumère les effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 1 % ou plus et qui ont été plus fréquents dans le groupe recevant les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée que dans le groupe placebo, chez les patients participant à des essais cliniques contrôlés par placebo.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus durant les études contrôlées par placebo sur la dépression saisonnière

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

Classe de système d'organes	Terme de préférence	Résultats regroupés	
		Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée
		n=511	n=537
Troubles gastro-intestinaux	Bouche sèche	79 (15 %)	137 (26 %)
	Nausée	39 (8 %)	68 (13 %)
	Constipation	10 (2 %)	47 (9 %)
	Flatulence	17 (3 %)	30 (6 %)
	Douleur abdominale	2 (<1 %)	11 (2 %)
	Maux de dents	5 (<1 %)	8 (1 %)
Troubles vasculaires	Hypertension	0	10 (2 %)
	Bouffées de chaleur	1 (<1 %)	7 (1 %)
Troubles du métabolisme et de l'alimentation	Baisse de l'appétit	6 (1 %)	20 (4 %)

Classe de système d'organes	Terme de préférence	Résultats regroupés	
		Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée
		n=511	n=537
Troubles respiratoires	Toux	16 (3 %)	21 (4 %)
	Dyspnée	2 (<1 %)	8 (1 %)
Troubles du système nerveux	Céphalées	138 (27 %)	182 (34 %)
	Étourdissements	23 (5 %)	31 (6 %)
	Tremblements	6 (1 %)	18 (3 %)
	Dysgueusie	3 (<1 %)	8 (1 %)
	Trouble de la mémoire	0	6 (1 %)
Troubles généraux	Sentiment d'agitation	8 (2 %)	17 (3 %)
	Soif	3 (<1 %)	6 (1 %)
	Douleur thoracique	2 (<1 %)	6 (1 %)
Troubles psychiatriques	Insomnie	58 (11 %)	84 (16 %)
	Anxiété	22 (4 %)	28 (5 %)
	Insomnie du milieu de la nuit	7 (1 %)	12 (2 %)
	Rêves anormaux	5 (<1 %)	11 (2 %)
	Agitation	4 (<1 %)	11 (2 %)
	Insomnie d'endormissement	3 (<1 %)	11 (2 %)
	Troubles de l'attention	4 (<1 %)	7 (1 %)
Infections et infestations	Nasopharyngite	62 (12 %)	71 (13 %)
	Infections des voies respiratoires supérieures	43 (8 %)	47 (9 %)
	Sinusite	20 (4 %)	27 (5 %)
	Infections des voies urinaires	5 (<1 %)	8 (1 %)
	Pharyngite streptococcique	3 (<1 %)	6 (1 %)
Tissus cutanés et sous-cutanés	Rash	11 (2 %)	14 (3 %)
	Acné	1 (<1 %)	8 (1 %)
	Prurit	4 (<1 %)	7 (1 %)
	Urticaire	0	7 (1 %)
Troubles musculosquelettiques	Myalgie	11 (2 %)	14 (3 %)

Classe de système d'organes	Terme de préférence	Résultats regroupés	
		Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée
		n=511	n=537
	Douleur aux extrémités	10 (2 %)	14 (3 %)
	Crampes musculaires	1 (<1 %)	7 (1 %)
Troubles de l'oreille	Acouphène	3 (<1 %)	18 (3 %)
Troubles reproductifs	Dysménorrhée	2 (<1 %)	11 (2 %)
Troubles oculaires	Vision trouble	3 (<1 %)	7 (1 %)

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

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Lymphadénopathie, anémie.

Troubles cardiovasculaires : Flutter auriculaire, tachycardie, tachycardie supraventriculaire.

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

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

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

Troubles généraux et liés au site d'administration : Douleur, œdème périphérique, asthénie, sentiment d'anormalité, avoir chaud, symptômes pseudogrippaux, soif, augmentation de

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

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

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

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

Investigations : Augmentation de la tension artérielle, gain de poids, irrégularités des battements cardiaques.

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

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

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

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

Troubles psychiatriques : Agression, affect labile, colère, bruxisme, état confus, pleurs, dépersonnalisation, humeur dépressive, symptômes dépressifs, troubles du désir sexuel, réveil

précoce, humeur euphorique, sentiment de désespoir, sentiments de dévalorisation, hallucinations, hallucinations auditives, changements de l'humeur, sautes d'humeur, nervosité, orgasme anormal, paranoïa, troubles du sommeil, tension, pensées anormales, trichotillomanie, baisse de libido, cauchemars, agitation, réactions de panique, désorientation, hostilité, agitation psychomotrice, symptômes de stress, apathie, délire, changements d'humeur, persévération, somnambulisme, comportement d'évitement social.

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

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

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

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

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices, froideur périphérique.

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

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ci-après ont été signalés lors d'essais cliniques et après la commercialisation de la préparation de bupropion à libération prolongée chez des patients dépressifs et chez des fumeurs non déprimés, ainsi que durant les essais cliniques et après la commercialisation de la préparation de bupropion à libération immédiate.

Convulsions

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par

conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ou ZYBAN[®]). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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

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

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

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

Le tableau 4 énumère les effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence de 1 % ou plus et qui ont été plus fréquents que dans le groupe placebo, chez les patients participant à des essais cliniques contrôlés par placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon un dictionnaire base sur COSTART.

TABLEAU 4 – EFFETS INDÉSIRABLES (%)

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

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

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

*BUP SR = comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée

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

Les effets indésirables dont les fréquences sont fournies ci-dessous sont survenus lors d'essais cliniques portant sur le bupropion à libération prolongée. Les fréquences représentent la proportion des patients qui ont présenté des effets indésirables durant la phase de traitement à au

moins une reprise lors des essais contrôlés par placebo portant sur la dépression (n = 987) ou la désaccoutumance au tabac (n = 1 013), ou encore la proportion des patients qui ont éprouvé un effet indésirable nécessitant l'abandon du traitement lors d'un essai ouvert de pharmacovigilance portant sur les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée (n = 3 100). Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement sont inclus, sauf ceux énumérés au tableau 3, ceux indiqués dans d'autres sections ayant trait à l'innocuité, ceux inclus dans la nomenclature de COSTART et qui sont trop généraux ou trop précis, au point de ne procurer aucune information utile, ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à l'utilisation du médicament, et ceux qui étaient sans gravité et qui se sont produits chez moins de deux patients.

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

Les effets indésirables sont en outre classés par appareil ou système de l'organisme et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes de la fréquence : les effets indésirables fréquents sont définis comme ceux qui se produisent chez au moins 1 patient sur 100. Les effets peu fréquents sont ceux qui se produisent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000, alors que les effets rares sont ceux qui surviennent chez moins de 1 patient sur 1 000.

Les effets indésirables dont les fréquences ne sont pas fournies se sont produits lors des essais cliniques ou de la période postcommercialisation du bupropion. Seuls les effets indésirables qui n'ont pas été précédemment indiqués pour le bupropion à libération prolongée sont inclus. On ignore jusqu'à quel point ces effets peuvent être associés aux comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ou ZYBAN[®]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et les médicaments qui influent sur l'isoenzyme CYP2B6 (p. ex., orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine et clopidogrel). Le thréohydrobupropion, un métabolite du bupropion, ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450. Peu de données ont été systématiquement recueillies sur le métabolisme du bupropion lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments, ou sur les effets des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels ils sont administrés.

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

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

Interactions médicamenteuses

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 :

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

Un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par cet isoenzyme (comme certains bêtabloquants, antiarythmiques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques) devrait être entrepris à la plus faible dose de la plage posologique du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au

traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, on devrait envisager le besoin de réduire la dose du médicament d'origine, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.

Tamoxifène

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

Citalopram

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

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

Contre-indication de la coadministration de thioridazine

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

l'usage concomitant de la thioridazine et des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :

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

Cimétidine :

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

Lamotrigine :

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

Lévodopa et amantadine :

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

l'amantadine doit s'effectuer avec prudence, une faible dose étant utilisée au départ puis augmentée graduellement.

Clopidogrel et ticlopidine :

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

Digoxine :

L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut réduire les taux de digoxine. Un rapport clinique suggère que lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) réduit 1,6 fois l'ASC_{0 à 24 h} de la digoxine et augmente la clairance rénale 1,8 fois chez des volontaires en bonne santé. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'administration concomitante de bupropion et de digoxine est nécessaire.

Coadministration de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et de médicaments qui prédisposent aux crises convulsives :

On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante de comprimés de bupropion à libération prolongée et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex., antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes systémiques) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On aura recours à de faibles doses initiales et à une augmentation graduelle de la dose, le cas échéant.

Autres médicaments agissant sur le SNC :

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

Interaction avec la nicotine par voie transdermique :

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires)

Interactions avec l'alcool :

Dans la période de postcommercialisation, il y a eu des rapports d'événements indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance réduite à l'alcool chez des patients qui avaient bu de l'alcool

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Mylan-Bupropion XL (chlorhydrate de bupropion) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE : ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

Posologie recommandée et modification posologique :

Trouble dépressif majeur

La posologie initiale des comprimés Mylan-Bupropion XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour le matin. On peut augmenter la dose de Mylan-Bupropion XL à la dose maximale de 300 mg/jour dès la première semaine après le début du traitement. La dose des comprimés Mylan-Bupropion XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour, administrée une fois par jour le matin. On peut réduire la dose ou la maintenir à 150 mg par jour, si le patient ne peut tolérer la dose de 300 mg/jour.

Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

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

La posologie initiale des comprimés Mylan-Bupropion XL devrait être de 150 mg/jour, prise une fois par jour le matin. On peut augmenter la dose de Mylan-Bupropion XL à la dose maximale de 300 mg/jour après 1 semaine. La dose des comprimés Mylan-Bupropion XL habituellement recommandée chez les adultes est de 300 mg par jour, administrée une fois par jour le matin. On peut réduire la dose ou la maintenir à 150 mg par jour, si le patient ne peut tolérer la dose de 300 mg/jour. Pour les patients prenant 300 mg/jour durant l'automne et l'hiver, on devrait réduire la dose à 150 mg/jour 2 semaines avant de cesser.

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

Dose oubliée

On devrait prendre Mylan-Bupropion XL à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus qu'une dose par jour. Si l'on a manqué l'heure normale d'administration, on devrait sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

Administration

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

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

Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre

Des rapports postcommercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés aux comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents tard durant le troisième trimestre ont manifesté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et le gavage (voir PRÉCAUTIONS). Lors du traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée d'une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin doit soigneusement prendre en considération les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement. Le médecin doit considérer la réduction progressive des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée durant le troisième trimestre.

Personnes âgées ou patients affaiblis :

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

Atteinte hépatique :

Atteinte hépatique légère ou modérée : Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée devrait être institué à la plus faible dose recommandée. La dose d'entretien peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la

tolérance. La prudence est de mise étant donné qu'on ne dispose d'aucune expérience clinique avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients qui présentent une atteinte hépatique (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atteinte grave : Étant donné les risques associés aux pics plasmatiques de bupropion et à l'accumulation du médicament, les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ne sont pas recommandés chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si jamais un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dose ne doit pas dépasser 150 mg par jour ou 150 mg aux deux jours chez ces patients. Toute réduction théorique de la dose fondée sur les résultats des études pharmacocinétiques peut entraîner des concentrations toxiques de médicaments chez ce groupe de patients (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atteinte rénale :

Les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une atteinte rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Pédiatrie :

Les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ne sont pas indiqués chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Surdosage chez l'humain :

En plus des événements rapportés dans la section *Effets indésirables*, le surdosage a entraîné des symptômes comprenant somnolence, perte de conscience, état de mal épileptique et changements à l'EKG comme des troubles de la conduction (incluant l'allongement du complexe QRS) ou des arythmies; des cas de décès ont été signalés. Une prolongation de l'intervalle QTc a également

été observée, mais celle-ci était généralement associée à un allongement du complexe QRS et à une augmentation de la fréquence cardiaque. Aucun surdosage ne s'est produit au cours des essais cliniques portant sur les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée. Trois cas de surdosage avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3 000 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée a vomi rapidement après le surdosage; sa vue était brouillée et il a eu des étourdissements. Un autre patient s'est senti confus, nauséux, léthargique et agité et est entré en convulsions après avoir avalé une « poignée » de comprimés. Le troisième sujet, ayant ingéré 3 600 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée et une bouteille de vin, a eu des nausées, des hallucinations visuelles et était « étourdi ». Il n'y a pas eu de séquelles dans les trois cas.

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

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

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

Traitement du surdosage :

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

gastrique à l'aide d'un tube oro-gastrique de gros calibre en assurant la protection adéquate des voies respiratoires, au besoin.

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Mode d'action

Le mode d'action antidépressive du bupropion est inconnu, mais on présume que cette action est transmise par les mécanismes noradrénergiques (et, peut-être, dopaminergiques), plutôt que par les mécanismes sérotoninergiques. D'après les études précliniques, le bupropion bloque le recaptage de la noradrénaline (NA) et de la dopamine. Son principal métabolite, l'hydroxybupropion, qui existe chez l'homme à des taux sanguins 10 à 20 fois plus élevés que le bupropion, ne bloque que le recaptage de la noradrénaline.

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

Pharmacodynamie

In vitro, le bupropion et ses principaux métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs bêta-adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT_{1A}, de la glycine et de l'adénosine, et ils constituent seulement de faibles bloqueurs des récepteurs α -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs α ₂-adrénergiques, sérotoninergiques, 5-HT₂ et cholinergiques muscariniques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites ne bloquent pas l'activité des monoamine-oxydases A et B. Le bupropion et ses principaux métabolites ne présentent aucune affinité significative pour le système du transport de la 5-HT.

Pharmacocinétique

Absorption :

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

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

Distribution :

Les tests *in vitro* indiquent que le bupropion est lié dans une proportion de 84 % aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations atteignant 200 mcg/mL. L'importance de la fixation protéique de l'hydroxybupropion est similaire à celle observée dans le cas du bupropion, alors que la fixation protéique du métabolite thréohydrobupropion est environ deux fois moins importante que celle du bupropion. Le volume de distribution (V_{ss}/F) estimatif après administration d'une dose unique de 150 mg à 17 patients est de 1 950 L (coefficient de variation de 20 %).

Métabolisme :

Le bupropion est métabolisé dans des proportions considérables chez l'humain. On compte trois métabolites actifs du bupropion : l'hydroxybupropion et deux isomères amino-alcools, soit le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ces métabolites sont formés par hydroxylation du groupe *tert*-butyle et/ou par réduction du groupe carbonyle du bupropion. L'oxydation de la

chaîne latérale du bupropion entraîne la formation d'un conjugué glycine de l'acide méta-chlorobenzoïque, qui est alors éliminé comme principal métabolite urinaire. Lors d'études précliniques pour prévoir l'action antidépressive, on a observé que la puissance de l'hydroxybupropion est comparable à celle du bupropion, tandis que les autres métabolites sont de deux à dix fois moins puissants que le bupropion. Ce phénomène peut revêtir une importance clinique, étant donné que les concentrations plasmatiques des métabolites dépassent celles du bupropion.

Les résultats obtenus *in vitro* indiquent que la biotransformation du bupropion en hydroxybupropion est catalysée surtout par l'isoenzyme CYP2B6 et, dans une bien moindre proportion, par les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. On n'a pas observé de quantités détectables d'hydroxybupropion avec les isoenzymes CYP1A1 et CYP2D6. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas à la formation du thréohydrobupropion. Chez l'humain, après administration d'une dose unique de 150 mg de bupropion, le pic plasmatique de l'hydroxybupropion est atteint approximativement dans les 6 heures. À l'état d'équilibre, le pic plasmatique de l'hydroxybupropion est environ 10 fois celui de la molécule mère. L'ASC de l'hydroxybupropion, à l'état d'équilibre, est environ 17 fois supérieure à celle du bupropion. Le délai d'atteinte du pic plasmatique des métabolites érythrohydrobupropion et thréohydrobupropion est similaire à celui observé dans le cas de l'hydroxybupropion, et les ASC constatées à l'état d'équilibre sont respectivement 1,5 et 7 fois supérieures à celle du bupropion.

Étant donné que le bupropion est en grande partie métabolisé, il comporte un risque d'interaction avec d'autres médicaments, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP2B6. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par le CYP2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Élimination :

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F) moyenne du bupropion (\pm % du CV) était de 135 (\pm 20 %) et de 209 L/h (\pm 21 %). Après administration prolongée de 150 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 34), la Cl/F moyenne à l'état d'équilibre a été de 160 L/h (\pm 23 %). La demi-vie d'élimination moyenne du bupropion a été d'environ 21 heures d'après une série d'essais. Lors d'une étude sur l'administration de doses multiples, les demi-vies des métabolites ont été estimées à 20 heures (25 %) pour l'hydroxybupropion, à 37 heures (35 %) pour le thréohydrobupropion et à 33 heures (30 %) pour l'érythrohydrobupropion. Les concentrations plasmatiques du bupropion et des métabolites à l'état d'équilibre sont atteintes respectivement dans les 5 et 8 jours. Après administration orale de 200 mg de ¹⁴C-bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

Proportionnalité de la dose

On a mené une étude de biodisponibilité croisée randomisée, bidirectionnelle, à dose unique, auprès de 35 volontaires sains des deux sexes à jeun afin de déterminer la proportionnalité de deux teneurs de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (2 x 150 mg versus 1 x 300 mg). Le tableau 5 suivant résume les données pharmacocinétiques tirées de l'étude. Les taux sanguins obtenus avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée à 150 mg et 300 mg sont proportionnels à la dose.

Tableau 5 : Proportionnalité de la dose des comprimés de chlorhydrate du bupropion à libération prolongée

Paramètre	Bupropion 2x150 mg versus 1 x 300 mg Moyenne arithmétique (% CV)	
	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 2 x 150 mg	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 1 x 300 mg
ASC _T (ng.h/mL)	1648,85 ± 475,34	1676,61 ± 474,09
ASC _I (ng.h/mL)	1702,69 ± 489,30	1728,34 ± 478,43
C _{max} (ng/mL)	150,11 ± 7,22	146,88 ± 47,61
T _{max} (h)	4,99 ± 0,76	5,20 ± 0,88
T _{1/2} (h)	22,70 ± 7,42	21,84 ± 7,35

Populations et conditions particulières

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

Pédiatrie :

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

Gériatrie :

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une analyse des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre provenant de plusieurs études d'efficacité sur la dépression, effectuées auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises, n'a établi aucune relation entre l'âge (18

à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes. Ces données portent à croire que l'âge n'a pas d'effet notable sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ainsi que POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Race :

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

Atteinte hépatique

L'effet d'une atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, l'une chez des sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et l'autre, chez des sujets atteints d'une cirrhose légère à grave.

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

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

Dans le groupe présentant une atteinte légère, bien qu'il n'y ait pas eu de hausse statistiquement significative des valeurs moyennes par rapport aux témoins, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques était plus marquée chez les sujets atteints; chez un sous-groupe de un à trois sujets (selon le paramètre pharmacocinétique examiné), les valeurs individuelles se situaient dans l'intervalle observé chez les sujets gravement atteints. En ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques des principaux métabolites, les différences entre les groupes étaient minimales.

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

Effet du tabagisme

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Mylan-Bupropion XL à 150 mg sont présentés sous forme de comprimé pelliculé de couleur blanc cassé à jaune pâle, rond, biconvexe, aux rebords biseautés portant l'inscription « M » sur « B8 » en encre noire sur une face du comprimé et rien sur l'autre face.

Chaque comprimé de 150 mg et de 300 mg renferme la quantité indiquée de chlorhydrate de bupropion ainsi que les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de silice colloïdal, acide hydrochlorique, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et acide stéarique. **Enrobage** : Eudragit L30 D-55, mannitol, polyéthylèneglycol, polysorbate, alcool polyvinylique, talc et citrate de triéthyle. **Encre** : hypromellose, oxyde de fer noir, alcool isopropylique et propylène glycol.

Les comprimés Mylan-Bupropion XL à 300 mg sont présentés sous forme de comprimé pelliculé de couleur blanc cassé à jaune pâle, ovale, biconvexe, aux rebords biseautés portant l'inscription « M B9 » en encre noire sur une face du comprimé et rien sur l'autre face.

Les comprimés Mylan-Bupropion XL à 150 mg et à 300 mg sont fournis en flacons de 90 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

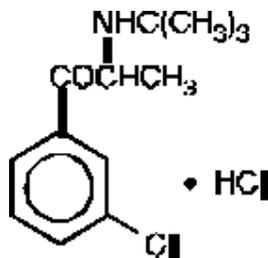
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de bupropion

Nom chimique : chlorhydrate(±)-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 développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche dégageant une faible odeur caractéristique et sa solubilité maximale dans l'eau est de 313 mg/mL @ 25°C.

Solvant	Solubilité (mg/mL)	Terme descriptif (tel que défini par l'USP)
H ₂ O	313 mg / ml	Très soluble
MeOH	394 mg / ml	Très soluble
ACN	3,4 mg / ml	Légèrement soluble

pKa = 7,9

Point de fusion : 214 -216°C.

Maxima d'absorption dans l'ultraviolet et absorbance molaire : 11 nm, 249 nm, et 297 nm (dans le méthanol).

Hygroscopicité : Le chlorhydrate de bupropion n'est pas hygroscopique.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative de Mylan-Bupropion XL versus Wellbutrin XL[®]

Les protocoles suivants ont dicté l'étude de biodisponibilité comparative de Mylan-Bupropion XL versus Wellbutrin XL[®] :

1. Protocole N° BUPR-09104 : Étude de bioéquivalence à jeun à dose unique pour comparer le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée en comprimés (150 mg; Mylan) et les comprimés à libération prolongée Wellbutrin[®] XL (150 mg; Biovail) auprès de volontaires adultes sains

2. Protocole N° BUPR-09104A : Étude de bioéquivalence à jeun à dose unique pour comparer le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée en comprimés (150 mg; Mylan) et les comprimés à libération prolongée Wellbutrin[®] XL (150 mg; Biovail) auprès de volontaires adultes sains : Redosage des valeurs aberrantes

3. Protocol N° BUPR-09105 : Étude de bioéquivalence non à jeun à dose unique pour comparer le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée en comprimés (150 mg; Mylan) et les comprimés à libération prolongée Wellbutrin[®] XL (150 mg; Biovail) auprès de volontaires adultes sains

4. Protocol N° BUPR-09106 : Étude de bioéquivalence à jeun à doses multiples pour comparer le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée en comprimés (150 mg; Mylan), à l'état d'équilibre, et les comprimés à libération prolongée Wellbutrin[®] XL (150 mg; Biovail) auprès de volontaires adultes sains

L'étude BUPR-09104 était une étude de bioéquivalence croisée, à dose unique, à jeun, à répartition aléatoire comportant deux périodes et deux traitements pour comparer les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (150 mg; Mylan) et le produit de référence canadien, les comprimés à libération prolongée Wellbutrin[®] XL (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 150 mg; Biovail), à laquelle vingt-quatre (24) adultes en santé se sont inscrits et ont terminé l'étude. Le sujet n° 1 ne présentait aucune concentration plasmatique détectable après l'administration du produit de référence. On a déterminé que les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_T et de l'ASC_I, selon l'évaluation du test de Grubb (Maximum Normal Residual Test) du sujet n° 23 étaient considérées aberrantes. Les sujets 1 et 23 ont donc été soumis à un redosage, de manière identique (étude BUPR-09104A), en même temps que six témoins choisis au hasard qui avaient complété l'étude BUPR-09104. Les résultats de l'étude de redosage ont fourni la justification nécessaire pour l'exclusion des données aberrantes des sujets 1 et 23 de l'ensemble des données originales.

Donc, les données relatives à vingt-deux (22) sujets ont servi à la détermination de bioéquivalence et un résumé des résultats de biodisponibilité comparative est présenté ci-après.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bupropion (1 x 150 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	704,7 727,0 (21,42)	791,6 812,3 (24,74)	0,89	84,43 % – 93,88 %
ASC _I (ng*hr/mL)	765,8 790,5 (21,85)	852,9 875,3 (24,73)	0,90	85,16 % – 94,66 %
C _{max} (ng/mL)	65,19 68,35 (26,74)	74,66 78,24 (30,87)	0,87	81,31 % – 93,76 %
KEL [§] (hr ⁻¹)	0,0522 (34,92)	0,0531 (37,02)		
T _½ [§] (h)	14,75 (30,79)	15,18 (43,65)		
T _{max} [§] (h)	4,82 (29,09)	5,68 (16,64)		

* Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée dosés à 150 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

[†] Comprimés Wellbutrin[®] à libération prolongée dosés à 150 mg, Biovail

[§] La moyenne arithmétique (% CV) est présentée

L'étude BUPR-09105 était une étude de bioéquivalence croisée, à l'insu, à dose unique, non à jeun et à répartition aléatoire comportant deux périodes et deux traitements pour comparer les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (150 mg; Mylan) au produit de référence canadien, les comprimés à libération prolongée Wellbutrin® XL (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 150 mg; Biovail); vingt-quatre (24) sujets adultes en bonne santé s'y sont inscrits, vingt-quatre (24) sujets ont complété l'étude, et vingt-quatre (24) sujets ont servi à la détermination de la bioéquivalence. Un résumé des résultats de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bupropion (1 x 150 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng*hr/mL)	750,9 777,4 (26,56)	775,0 797,1 (24,20)	0,97	88,23% – 106,41%
ASC_I (ng*hr/mL)	825,8 851,6 (24,91)	841,7 862,6 (22,80)	0,98	98,69% – 107,32%
C_{max} (ng/mL)	64,59 66,96 (26,26)	68,80 71,27 (28,85)	0,94	84,22% – 104,65%
KE_L [§] (hr⁻¹)	0,0419 (35,37)	0,0477 (40,35)		
T_{1/2} [§] (h)	18,85 (40,31)	16,27 (34,68)		
T_{max} [§] (h)	6,58 (24,50)	7,42 (26,65)		

* Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée dosés à 150 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

† Comprimés Wellbutrin® à libération prolongée dosés à 150 mg, Biovail

§ La moyenne arithmétique (% CV) est présentée

L'étude BUPR-09106 était une étude de bioéquivalence croisée, à l'insu, à doses multiples et à répartition aléatoire comportant deux périodes et deux traitements pour comparer les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (150 mg; Mylan) au produit de référence canadien, les comprimés à libération prolongée Wellbutrin® XL (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 150 mg; Biovail); vingt-quatre (24) sujets adultes en bonne santé s'y sont inscrits et dix-neuf (19) sujets ont complété l'étude. Dix-neuf (19) sujets ont donc servi à la détermination de la bioéquivalence et un résumé des résultats de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Bupropion (1 x 150 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{tau} (ng*hr/mL)	832,3 846,6 (19,68)	905,7 922,3 (20,54)	0,92	85,14% – 99,18%
C_{max(ss)} (ng/mL)	75,95 78,94 (32,09)	182,4 84,48 (25,99)	0,92	83,12% – 102,22%
C_{min(ss)} (ng/ml)	13,15 13,36 (19,02)	14,63 14,97 (22,32)	0,90	83,66% – 96,55%
T_{max(ss)} § (h)	4,842 (26,00)	6,055 (35,06)		
FL (%) §	182,6 (18,88)	181,6 (20,02)		

* Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée dosés à 150 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

† Comprimés Wellbutrin® à libération prolongée dosés à 150 mg, Biovail

§ La moyenne arithmétique (% CV) est présentée

TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

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

Essai n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130926	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles Placebo escitalopram	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 300-450 mg/jour (450 mg a été pris en deux doses fractionnées -300 mg le matin suivi, 8 heures plus tard, d'une dose de 150 mg), par voie orale escitalopram Placebo période de traitement de 8 semaines	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée n=135 Placebo n=132	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 18-65 Placebo 18-62	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 59/76 Placebo 56/76
AK130927	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles Placebo escitalopram	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée - 300-450 mg/jour (450 mg a été pris en deux doses fractionnées -300 mg le matin suivi, 8 heures plus tard, d'une dose de 150 mg), par voie orale Escitalopram-10-20 mg/jour, une fois par jour, par voie orale Placebo période de traitement de 8 semaines	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée n=141 Placebo n=141	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 19-71 Placebo 19-73	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 56/85 Placebo 53/88
AK130931	Multicentrique groupes parallèles, à double insu, répartition aléatoire Placebo	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 300-450 mg/jour (450 mg en tant que dose unique ou en deux doses fractionnées - 300 mg le matin suivi, 8 heures plus tard, d'une dose de 150 mg), par voie orale Placebo période de traitement de 8 semaines	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée n=135 Placebo n=139	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 20-68 Placebo 19-69	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 46/89 Placebo 43/96

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

Résultats d'études

Résultats des essais AK130926 et 130927

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

Efficacité après 8 semaines (dernières observations rapportées – LOCF)

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

Résultats de l'essai AK130931

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

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

PRÉVENTION DES ÉPISODES SAISONNIERS DE DÉPRESSION MAJEURE

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

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

Résultats des études AK130930, AK130936 et 100006

L'efficacité des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients externes adultes ayant des antécédents de dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver (tel que défini par les critères du DSM-IV). Le traitement a été instauré avant l'apparition des symptômes à l'automne (septembre à novembre), puis cessé à la suite d'une réduction de la dose durant 2 semaines dès la première semaine du printemps (quatrième semaine de mars), pour un traitement total d'environ 4 à 6

mois chez la majorité des patients. Au début de l'étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée à 150 mg une fois par jour durant 1 semaine, suivi d'une augmentation de la dose à 300 mg une fois par jour. Les patients qui, selon le chercheur, ne pouvaient ou ne pourraient probablement pas tolérer la dose de 300 mg une fois par jour, ont continué à prendre 150 mg une fois par jour ou sont revenues à cette dose. Les doses moyennes de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée dans les 3 études étaient de 257 à 280 mg/jour.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie

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

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

Le bupropion et ses métabolites inhibent faiblement mais sélectivement la capture de la dopamine par des synaptosomes issus du striatum du rat ou de la souris, à des concentrations beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez des patients recevant 450 mg de bupropion. Le bupropion et l'hydroxybupropion ont un effet d'inhibition comparable sur la recapture de [3H]-1 noradrénaline par des synaptosomes provenant de l'hypothalamus de souris ou de rat. Le métabolite thréo-amino-alcool est de 2 à 3 fois moins efficace ($CI_{50} = 10-16 \mu M$). Les concentrations plasmatiques de l'hydroxybupropion atteintes chez les patients sont

suffisamment élevées pour être, à elles seules, responsables de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

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

Pharmacodynamique :

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

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

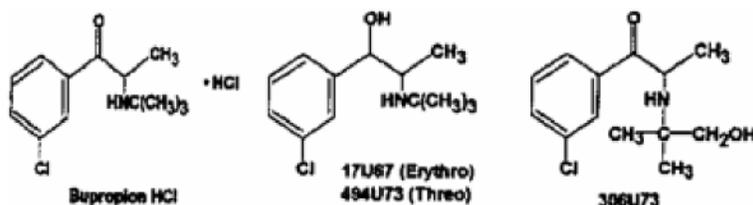
Pharmacocinétique :

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

Qualitativement, les animaux (souris, rat, lapin et chien) produisent les mêmes métabolites présents chez l'homme (voir structures décrites ci-dessous), mais on constate des différences quantitatives marquées, celles de la souris s'apparentant le plus aux données humaines. Chez l'animal, l'activité pharmacologique des principaux métabolites (par rapport à celle du bupropion) est attribuable à 57 % à l'hydroxybupropion (306U73) et à 21 % aux métabolites

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

Structures



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

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

et CYP2D6 n'interviennent pas dans le métabolisme du bupropion (voir PRÉCAUTIONS, Médicaments métabolisés par le CYP2D6).

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

TOXICOLOGIE

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

Cinq études de toxicité à doses répétées ont été menées chez le rat. Lors d'une étude de 14 jours sur la toxicité orale chez le rat, une augmentation réversible, associée à la dose, dans le poids absolu et relatif du foie (environ 5 à 30 %) a été notée à la fin de l'administration chez les mâles et les femelles dans tous les groupes traités. Les doses utilisées dans cette étude étaient de 0, 100, 200 et 300 mg/kg/jour. Cette augmentation du poids du foie était liée à la production d'enzymes microsomales. Aucune autre modification liée au traitement n'a été observée. Lors d'une étude de 90 jours, on a constaté une irritabilité et une incontinence urinaire liées à la dose. Une augmentation du poids du foie liée à la dose a été notée. La posologie utilisée allait jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Dans une étude de 55 semaines chez le rat, une augmentation, liée à la dose, de la fréquence de la coloration jaune du poil autour de la région anogénitale a été observée. D'autres observations ont été une substance brune sèche autour du museau et de la bouche et de l'humidité autour de la bouche, particulièrement peu de temps après l'administration du médicament. Aucun effet lié au médicament n'a été constaté quant au poids corporel, à l'apport alimentaire, à l'hématologie, à la biochimie ou à l'analyse d'urine. Aucun signe pathologique macroscopique lié au médicament n'a été noté. On a constaté des augmentations statistiquement significatives du poids moyen du foie et du rein dans tous les groupes traités, ainsi qu'une légère augmentation du pigment ferreux positif dans la rate des mâles à la posologie de 100 mg/kg/jour.

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

ont généralement aussi été observés avec 150 mg/kg/jour. Une diminution faible ou modérée de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes totaux, à une fréquence liée à la dose, a été notée dans la plupart des intervalles d'analyse. Une augmentation faible à modérée des ALT et AST, de la phosphatase alcaline et de la rétention de la BSP a été observée chez certains sujets.

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études à vie sur la cancérogénicité ont été effectuées chez le rat et la souris, à des doses de bupropion atteignant 300 et 150 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement environ dix et deux fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, selon un rapport mg/m². Lors de l'étude chez le rat, on a constaté une augmentation des lésions nodulaires prolifératives du foie aux doses variant de 100 à 300 mg/kg/jour; de plus faibles doses n'ont pas été testées. La question de savoir si ces lésions peuvent être ou non des précurseurs de néoplasme du foie n'a pas encore été élucidée. Des lésions hépatiques similaires n'ont pas été observées lors de l'étude chez la souris, et aucune augmentation des tumeurs malignes du foie ou d'autres organes n'a été constatée lors des deux études.

Le bupropion a entraîné une réaction limite positive (2 à 3 fois le taux de mutation témoin) dans deux souches sur cinq, au test d'Ames pour l'effet mutagène sur les bactéries, ainsi qu'une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une des trois études cytogénétiques *in vivo* sur la moelle osseuse du rat. La pertinence de ces résultats dans l'estimation du risque pour l'être humain exposé à des doses thérapeutiques est inconnue.

Reproduction et tératologie

Lors d'une étude de reproduction et de fécondité sur deux générations, avec des rats Long Evans recevant par gavage des doses de bupropion de 100, 200 et 300 mg/kg/jour, aucun effet associé au traitement ou au médicament n'a été constaté sur l'accouplement ou la fécondité. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur la capacité reproductive, la fécondité, les anomalies anatomiques macroscopiques, la mort fœtale ou la survie et la croissance des petits durant

l'allaitement. Chez les rats femelles de la génération F₁, aucun effet lié au médicament n'a été noté concernant l'allaitement, le poids à l'abattage, la capacité de reproduction et les observations à l'autopsie. De même, aucune observation liée au médicament n'a été faite quant à l'état clinique, la capacité de reproduction ou les résultats de la nécropsie chez les mâles de la génération F₁. Quant à la génération F₂, aucun effet associé au médicament n'a été observé sur la proportion mâles/femelles des petits, leur survie ou le poids corporel. Aucun effet lié au médicament n'a été observé lors de l'autopsie.

Des études de tératologie ont été effectuées chez le rat, à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg, et chez le lapin, à des doses atteignant 150 mg/kg, (soit respectivement des doses d'environ 7 à 11 fois et 7 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, selon un rapport mg/m²). Ces études n'ont pas révélé d'effet nocif du bupropion sur le fœtus.

RÉFÉRENCES

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

13. Lam RW, Levitt AJ. Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder, 1999.
14. Modell JG, *et al.* Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*. 2005;58(8):658-67.
15. Robertson SM, *et al.* Efavirenz Induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndrome* 2008; 49(5):513-9.
16. Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) Clinical Guidelines 2009; *Journal of Affective Disorders* 117 (2009) S1-S64.
17. Wellbutrin[®] XL, Valeant Canada LP, monographie de produit datée : 20 mars 2017, numéro de contrôle 200959.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Bupropion XL

Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée

150mg et 300mg

Norme du fabricant

Mylan-Bupropion XL est un médicament à **monodose quotidienne** et ne doit pas être confondu avec d'autres préparations de bupropion.

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

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit Mylan-Bupropion XL pour soulager vos symptômes de :

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

Les effets de ce médicament :

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

Quand est-il déconseillé de l'utiliser?

Ne pas utiliser Mylan-Bupropion XL si :

- vous avez une allergie connue aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, au bupropion ou à l'un des ingrédients que l'on retrouve dans les comprimés Mylan-Bupropion XL;

- vous prenez tout autre médicament contenant du bupropion comme les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée ou ZYBAN®;
- vous souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, comme par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale;
- vous êtes un buveur excessif qui vient tout juste d'arrêter de boire ou qui se prépare à le faire;
- vous prenez des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide);
- vous prenez l'antipsychotique thioridazine;
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou croyez l'être;
- vous allaitez.

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de bupropion

Ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silice colloïdal, acide hydrochlorique, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et acide stéarique. **Enrobage :** Eudragit L30 D-55, mannitol, polyéthylène glycol, polysorbate, alcool polyvinylique, talc et citrate de triéthyle.

Encre : hypromellose, oxyde de fer noir, alcool isopropylique et propylène glycol.

Formes pharmaceutiques :

Comprimés à monodose quotidienne de 150 mg et de 300 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

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

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

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs et comportementaux :

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

dont vous vous occupez, consultez immédiatement votre médecin. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation.

Importante mise en garde concernant le risque de convulsions :

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

AVANT d'utiliser Mylan-Bupropion XL, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

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

Conduite de véhicules ou maniement de machines :

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

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés :

Des rapports postcommercialisation indiquent que certains nouveau-nés dont la mère avait pris des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents,

tel que les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée tard durant la grossesse ont manifesté des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et un gavage. Les symptômes suivants ont été rapportés : difficultés à respirer ou à s'alimenter, convulsions, muscles tendus ou trop relâchés, agitation et pleurs constants.

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

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

Glaucome à angle fermé :

Mylan-Bupropion XL peut provoquer une crise de glaucome aiguë. Consultez un médecin sans tarder si vous présentez un des symptômes suivants : douleur oculaire, vision altérée, enflure ou rougeurs dans l'œil ou autour de l'œil.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

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

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comment prendre Mylan-Bupropion XL

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

Trouble dépressif majeur :

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

Prévention de la dépression saisonnière :

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

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

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

Dose oubliée :

On devrait prendre Mylan-Bupropion XL à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus qu'une dose par jour. Si vous avez manqué votre heure normale d'administration, vous devriez sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez trop de comprimés, vous vous exposez à un risque accru d'avoir une crise d'épilepsie, des convulsions ou d'autres effets graves, comme des battements cardiaques irréguliers, ce qui pourrait mettre votre vie en danger.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Les effets secondaires les plus fréquents de Mylan-Bupropion XL sont :

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

Effets secondaires peu fréquents

Ils pourraient toucher moins d'une personne sur 100 :

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

Apparition ou aggravation de problèmes émotifs et comportementaux

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

Effets sur les nouveau-nés

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

Effets secondaires graves

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement en cas grave	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions [perte de conscience avec tremblement incontrôlable (crise épileptique)]		✓*
Très rare	Réactions allergiques graves [éruption cutanée avec rougeurs et boutons ou cloques, enflure du visage ou de la gorge, difficulté à respirer, collapsus, évanouissement, forte douleur musculaire ou articulaire]		✓*
Très rare	Troubles hépatiques, incluant hépatite et jaunisse [symptômes comprenant nausées, vomissements, perte de l'appétit accompagnée de démangeaisons, de jaunissement des yeux ou de la peau, urine foncée]		✓*
Très rare	Mauvaise maîtrise de la glycémie	✓	
Très rare	Incapacité à uriner		✓
Très rare	Hallucinations, délire, idées paranoïdes [penser ou croire à des choses qui n'existent pas]		✓
Très rare	Comportement agressif		✓*
Très rare	Faible taux de sodium dans le sang [fatigue, faiblesse, confusion combiné avec des muscles douloureux, raides ou manquant de coordination]		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et
Voir en garde et précautions	Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux		✓*	
Voir en garde et précautions	Augmentation de la pression sanguine	✓		

* Si vous pensez présenter ces effets secondaires, il est important de consulter immédiatement votre médecin; vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

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

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez tout médicament hors de la portée des enfants.
- Conservez les comprimés Mylan-Bupropion XL à température ambiante (15°C à 30°C).
- Gardez le contenant hermétiquement fermé.
- Si votre médecin met fin à votre traitement par Mylan-Bupropion XL, veuillez retourner tout médicament restant à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- 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 courrier, 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document est disponible au : www.mylan.ca

La monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, est disponible en communiquant avec le commanditaire, Mylan Pharmaceuticals ULC, au : 1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : 08 août 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca