

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

PrWELLBUTRIN^{MD} SR
Chlorhydrate de bupropion
Comprimés à libération prolongée, 150 mg, pour usage oral, norme maison

Antidépresseur

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. Ouest
Laval, Québec
H7L 4A8

Date d'approbation initiale:
28 avril 1998

Date de révision:
18 juillet 2022

Numéro de contrôle #: 261888

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2022-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immune	2022-01

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	19
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.3 Interactions médicament-comportement.....	21

9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	33
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	33
14	ESSAIS CLINIQUES	34
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études.....	34
	Troubles dépressifs majeurs	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

WELLBUTRIN SR est indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression majeure. L'efficacité à long terme de WELLBUTRIN SR, utilisé pendant plus de huit semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire WELLBUTRIN SR pour une période prolongée doit périodiquement réévaluer l'utilité à longue échéance de ce médicament pour le patient.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

WELLBUTRIN SR est contre-indiqué chez les patients :

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

inhiber le métabolisme de la thioridazine, provoquant ainsi une augmentation de la concentration de la thioridazine et une hausse possible du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite liées à la thioridazine ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)); au moins 14 jours doivent s'écouler entre la cessation du traitement par l'un de ces médicaments et l'instauration du traitement par l'autre;

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

3 ECADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

La dose de chlorhydrate bupropion à libération prolongée habituellement recommandée 150 mg, une fois par jour. Comme avec tous les antidépresseurs, il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'effet antidépresseur total de WELLBUTRIN SR se fasse sentir. Chez les patients qui ne répondent pas à une dose de 150 mg/jour, celle-ci peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/jour. On ne devrait augmenter la dose qu'à intervalles d'au moins une semaine. Pour réduire au minimum le risque de convulsions ([voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), les doses uniques de WELLBUTRIN SR ne doivent pas dépasser 150 mg. Les doses de WELLBUTRIN SR supérieures à 150 mg/jour doivent être administrées en 2 prises quotidiennes, de préférence à intervalles d'au moins 8 heures.

Modification posologique

Enfants

WELLBUTRIN SR n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (*voir* 1.1 Enfants et association possible avec des changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation.).

- **Insuffisance hépatique**

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par WELLBUTRIN SR devrait être institué à la plus faible dose recommandée. La dose d'entretien peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La prudence est de mise étant donné qu'on ne dispose d'aucune expérience clinique avec WELLBUTRIN SR chez les patients qui présentent une atteinte hépatique (*voir* également [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

- **Insuffisance rénale**

WELLBUTRIN SR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une atteinte rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux (*voir* [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, crises convulsives) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

- **Personnes âgées ou patients affaiblis**

Aucun essai pharmacocinétique ou thérapeutique n'a évalué de façon systématique les doses nécessaires chez les patients âgés ou affaiblis (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#)). Comme la clairance du bupropion et de ses métabolites peut être réduite chez ces patients, ou la sensibilité aux effets indésirables des psychotropes augmentée, le traitement par WELLBUTRIN SR doit être instauré à la plus faible dose recommandée (100 mg/jour).

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

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à WELLBUTRIN SR, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents tard durant le troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et le gavage (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Lors du traitement avec WELLBUTRIN SR d'une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin doit soigneusement prendre en considération les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement. Le médecin doit considérer la réduction progressive de WELLBUTRIN SR durant le troisième trimestre.

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

En plus des événements rapportés dans la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), le surdosage a entraîné des symptômes comprenant somnolence, perte de conscience, état de mal épileptique et changements à l'ECG comme des troubles de la conduction (incluant la prolongation 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. Trois cas de surdosage avec WELLBUTRIN SR (chlorhydrate de bupropion) sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3000 mg de WELLBUTRIN SR a vomi rapidement après le surdosage; sa vue était brouillée et il a eu des étourdissements. Un autre patient s'est senti confus, nauséux, léthargique et énervé et est entré en convulsions après avoir avalé une « poignée » de comprimés. Le troisième sujet, ayant ingéré 3600 mg de WELLBUTRIN SR et une bouteille de vin, a eu des nausées, des hallucinations visuelles et était « sonné ». 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 4200 mg et se sont rétablis sans séquelles importantes. Un patient ayant absorbé 9000 mg de WELLBUTRIN 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 WELLBUTRIN allant jusqu'à 17,500 mg. Des convulsions sont survenues dans à peu près le tiers des cas. D'autres réactions graves observées avec des doses excessives de WELLBUTRIN seul comprenant des hallucinations, l'évanouissement et une tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage polymédicamenteux impliquant WELLBUTRIN, on a noté les symptômes suivants : fièvre, rigidité musculaire, rhabdomyolyse, hypotension, stupeur, coma et insuffisance respiratoire.

Bien que la plupart des patients se soient remis sans séquelle, de rares décès liés au surdosage

de WELLBUTRIN seul ont été enregistrés chez des patients qui avaient absorbé des doses importantes de WELLBUTRIN. Des convulsions multiples incontrôlables, une bradycardie, une défaillance cardiaque et un arrêt cardiaque précédant le décès ont été signalés.

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

Traitement du surdosage

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

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicamenteux
-----------------------	---	-------------------------------

Orale	Comprimés : 150 mg	Le comprimé contient : cire de carnauba, chlorhydrate de cystéine, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, encre noire comestible, laque bleue FD&C numéro 2, laque rouge FD&C numéro 40 et polysorbate 80.
-------	--------------------	--

Les comprimés à libération prolongée de WELLBUTRIN SR à 150 mg sont des comprimés violets, ronds, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « WELLBUTRIN SR 150 » à l'encre noire.

En plus de la teneur de chlorhydrate de bupropion indiquée sur l'étiquette, chaque comprimé de 150 mg contient les ingrédients inactifs suivants : cire de carnauba, chlorhydrate de cystéine, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, laque bleue FD&C numéro 2, laque rouge FD&C numéro 40, polysorbate 80 et de l'encre noire comestible.

Les comprimés de WELLBUTRIN SR à 150 mg sont offerts en flacons de 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

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 pré- existante.

Les données d'une étude comparative sur la désaccoutumance au tabac entre la préparation à libération prolongée de bupropion (ZYBAN^{MD} 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^{MD}-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^{MD} 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.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Endocrinien/métabolisme

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

Dans les essais cliniques, WELLBUTRIN SR a été associé à une perte de poids en fonction de la dose. Dans le cadre d'essais contrôlés de 8 semaines, la perte de poids moyenne chez les patients ayant terminé ces essais a été de 0,1 kg pour le groupe placebo, et de 0,8 kg, de 1,4 kg et de 2,3 kg pour le groupe WELLBUTRIN SR à 100 mg/jour, à 150 mg/jour et à 300 mg/jour, respectivement.

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

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

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Insuffisance hépatique**

Les résultats de deux études pharmacocinétiques à dose unique indiquent que la clairance du bupropion est réduite chez tous les sujets atteints d'une insuffisance hépatique de classe C selon la classification de Child-Pugh et certains sujets atteints d'une forme plus bénigne d'insuffisance hépatique. Étant donné les risques découlant d'une concentration maximale de bupropion et de l'accumulation du médicament, WELLBUTRIN SR est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Cependant, si un tel traitement est jugé nécessaire, il faut l'utiliser avec une extrême prudence, à dose réduite, sans dépasser 150 mg aux deux jours. Il faut surveiller de près tous les patients atteints d'insuffisance hépatique afin de déceler tout effet indésirable possible (p. ex., insomnie, sécheresse buccale, convulsions) évoquant la présence d'une concentration élevée du médicament ou de ses métabolites (*voir* [4.1 Considérations posologiques](#) et [Insuffisance hépatique](#)).

- **Risque d'hépatotoxicité**

Une augmentation de la fréquence des nodules hyperplasiques dans le foie ainsi que des cas

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

Immunitaire

• Réaction anaphylactique

Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que le prurit, l'urticaire, l'œdème de Quincke ou la dyspnée et nécessitant des soins médicaux ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le bupropion (1 à 3 patients sur 1 000). De plus, dans le cadre de la pharmacovigilance, il y a eu de rares signalements spontanés d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique associés au bupropion. Au cours d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés, des troubles dermatologiques, surtout des éruptions cutanées, du prurit et de l'urticaire, ont conduit à la cessation du traitement chez respectivement 1,5 % et 1,9 % des sujets qui recevaient le bupropion. En cas de réactions allergiques, anaphylactoïdes ou anaphylactiques (éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) en cours de traitement, le patient doit cesser de prendre WELLBUTRIN SR et consulter un médecin.

• Lupus érythémateux cutané / lupus érythémateux disséminé

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

• Hypersensibilité

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

Il faut cesser immédiatement la prise de bupropion en présence de réactions d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité seront traités selon les pratiques médicales établies. Les cliniciens doivent savoir que des symptômes peuvent persister même après le retrait du bupropion et qu'un traitement clinique doit être prodigué en conséquence. Durant la période de pharmacovigilance, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients qui ont consommé de l'alcool pendant leur traitement par le bupropion. Comme il a été établi que l'alcool a contribué à ces réactions, les patients qui prennent du bupropion doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (*voir* [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Neurologique

• Convulsions

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

Les données sur les comprimés WELLBUTRIN SR ont révélé une fréquence de convulsions d'environ 0,1 % (3 sujets sur 3 100 soumis à un suivi prospectif) chez les patients traités selon la fourchette posologique recommandée de 100 à 300 mg/jour. La fréquence des convulsions est passée à 0,4 % (4 sur 1 000) à la dose de 400 mg/jour, c'est-à-dire à une dose supérieure aux

doses recommandées. 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 300 à 450 mg/jour. D'autres données accumulées pour la forme de bupropion à libération immédiate permettent de penser que la fréquence estimative des convulsions augmente de presque 10 fois entre 450 et 600 mg/jour. Étant donné les grandes variations parmi les sujets ainsi que dans leur capacité de métaboliser et d'éliminer le médicament, l'augmentation disproportionnée de la fréquence des convulsions avec l'accroissement de la dose commande la prudence dans l'établissement de la posologie.

Facteurs de risque prédisposant aux convulsions

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

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

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

Pour réduire au minimum le risque de crises convulsives :

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

- Aucune dose unique de WELLBUTRIN SR ne doit dépasser 150 mg, pour éviter des pics plasmatiques élevés de bupropion ou de ses métabolites.

Advenant une crise convulsive

On devrait informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par WELLBUTRIN SR, ils doivent cesser le traitement et communiquer avec leur médecin ou être amené immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Le traitement ne devrait pas être repris si le patient a subi une crise convulsive associée à WELLBUTRIN SR, WELLBUTRIN^{MD} XL ou à ZYBAN^{MD}.

- **Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**

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

La toxicité sérotoninergique se manifeste par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité autonome (p. ex., tachycardie, bouffée congestive) et une modification de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité

sérotoninergique est probable lorsqu'un des phénomènes suivants est observé en présence d'au moins un agent sérotoninergique :

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

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

Ophtalmologique

- **Glaucome à angle fermé**

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

Psychiatrique

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

Enfants : Données des essais cliniques contrôlés par placebo

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

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

Adultes et enfants : Données supplémentaires

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

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

- **Détérioration clinique et suicide**

La possibilité de tentative de suicide chez les patients atteints d'une dépression profonde est

inhérente à la maladie et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission notable. Les patients souffrant de dépression peuvent ressentir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires (suicidalité) pendant qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Étant donné qu'il peut devoir s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant que l'état des patients s'améliore, il convient de les suivre de près afin de 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. Pendant le traitement initial, il faut surveiller de près les patients qui présentent un risque élevé et envisager une hospitalisation au besoin ([voir Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, incluant l'automutilation](#)).

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

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

- **Agitation et insomnie**

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

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

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

- **Activation de psychoses ou de manies**

Les antidépresseurs peuvent déclencher des épisodes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires durant la phase dépressive de leur maladie et peuvent activer une psychose latente chez des patients particulièrement sensibles. WELLBUTRIN SR devrait être associé à des risques comparables.

Rénal

- **Hyponatrémie**

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

- **Insuffisance rénale**

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude contrôlée en bonne et due forme n'a été menée sur l'emploi de WELLBUTRIN SR chez les femmes enceintes. Par conséquent, WELLBUTRIN SR ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

Exposition au cours du premier trimestre

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

Exposition au cours du troisième trimestre

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents, y compris WELLBUTRIN SR, vers la fin du troisième trimestre de grossesse présentaient des complications ayant nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et un gavage. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques suivantes ont été rapportées : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité et pleurs incessants. La fréquence de ces symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Ces observations sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS ou d'autres antidépresseurs récents ou encore possiblement avec un syndrome de sevrage du médicament. Le médecin qui prescrit WELLBUTRIN SR à une femme parvenue au troisième trimestre de sa grossesse devra soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels du traitement ([voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Des quelque 6 000 patients ayant participé aux essais cliniques sur le bupropion en comprimés à

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

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

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être accru chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [Rénal](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les renseignements sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES reposent sur les données des essais cliniques effectués sur WELLBUTRIN SR (chlorhydrate de bupropion), la préparation de bupropion à libération prolongée administrée une fois par jour pour le traitement du trouble dépressif majeur et la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure. Les renseignements sur les effets indésirables additionnels liés à la préparation de bupropion à libération prolongée ainsi qu'à la préparation de bupropion à libération immédiate sont fournis dans une sous-section distincte (voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#)).

Fréquence des effets indésirables couramment observés dans des essais cliniques contrôlés

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

Effets indésirables entraînant la cessation du traitement

Lors d'études contrôlées par placebo chez des sujets dépressifs (987 patients recevant WELLBUTRIN SR, 385 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 7 % des patients du groupe WELLBUTRIN SR et chez 3 % du groupe placebo. Les effets ayant le plus souvent conduit à la cessation du traitement comprenaient des troubles du système nerveux (2,2 %), principalement l'agitation, l'anxiété et l'insomnie; des affections cutanées (1,9 %), surtout des éruptions, le prurit et l'urticaire; des malaises généraux (1,0 %), principalement des céphalées; et des troubles digestifs (1,0 %), surtout des nausées. Deux

patients du groupe WELLBUTRIN SR ont cessé le traitement par suite d'hallucinations (auditives ou visuelles). Dans ces études, les taux de cessation prématurée du traitement en raison d'un effet indésirable étaient fonction de la dose.

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

8.2 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.

Le tableau 2 contient la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une incidence de 1 % ou plus chez les patients ayant pris part aux essais contrôlés par placebo et qui étaient plus fréquents dans le groupe WELLBUTRIN SR que dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon un dictionnaire basé sur COSTART.

Tableau 2 : Effets indésirables (%) survenus durant les essais contrôlés par placebo
Événements indésirables survenus au cours du traitement à une incidence d'au moins 1 % dans
tous les groupes BUP SR lors des études 203, 205 et 212

Système	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI placebo (n = 385)
Organisme (en général)	Asthénie	1,8	1,6	1,6
	Syndrome grippal	6,2	2,4	3,1
	Céphalées	27,5	26,9	23,4
	Infection	4,7	7,5	6,5
	Blessures accidentelles	1,8	1,8	1,8
	Douleur	1,3	2,4	2,1
	Douleur abdominale	3,9	3,5	1,6
	Mal de dos	1,8	4,5	3,1
	Douleur thoracique	1	2,9	0,8
	Douleur au cou	1,3	2	1,3

Cardiovasculaire	Bouffées de chaleur	1,3	1	0,8
	Migraine	0,8	1,4	1
	Palpitations	2,9	2	1,6
	Tachycardie	1,6	0,6	0,5
Digestif	Anorexie	3,1	4,5	1,6
	Constipation	6,5	10,8	6,8
	Diarrhées	3,9	5,9	5,7
	Bouche sèche	13,1	16,5	7
	Dyspepsie	4,2	4,7	4,4
	Flatulence	1,8	3,1	2,1
	Nausées	10,7	12,6	7,5
	Vomissements	1,8	3,9	1,6
Musculo-squelettique	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	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI placebo (n = 385)
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
	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

8.3 Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques

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

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables 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.

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 pour la dépression (n = 987) ou pour 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 avec WELLBUTRIN SR en comprimés (n = 3 100). Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement sont inclus, sauf ceux énumérés au tableau 2, ceux indiqués dans d'autres sections ayant trait à l'innocuité, ceux inclus dans la nomenclature de COSTART et qui sont trop généraux ou trop précis, au point de ne procurer aucune information utile, ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à l'utilisation du médicament, et ceux qui étaient sans gravité et qui se sont produits chez moins de deux patients.

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables dont les fréquences ne sont pas fournies pendant les études cliniques ou après la mise en marché. Seulement les effets indésirables qui ne sont pas préalablement mentionnés pour bupropion à libération prolongée sont inclus.

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

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

cardiovasculaires), infarctus du myocarde, phlébite et embolie pulmonaire.

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

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

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

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

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

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

Convulsions

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par WELLBUTRIN SR est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par WELLBUTRIN SR chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (WELLBUTRIN^{MD} SR, WELLBUTRIN^{MD} XL ou ZYBAN^{MD}). (voir [Convulsions](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

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

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études in vitro indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP 2B6 ([voir 10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre WELLBUTRIN SR et les médicaments qui influent sur l'isoenzyme CYP 2B6 (p. ex., orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine et clopidogrel). Le thréohydrobupropion, un métabolite du bupropion, ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450. Peu de données ont été systématiquement recueillies sur le métabolisme du bupropion lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments ou sur les effets de WELLBUTRIN SR sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels il est administré.

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Interactions avec l'alcool

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec WELLBUTRIN SR

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par la CYP2D6, y compris la plupart des antidépresseurs (les ISRS et bon nombre d'agents tricycliques), les bêtabloquants et les antiarythmiques	EC	<p>↓ isoenzyme CYP2D6</p> <p>Le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 in vitro. Chez 15 sujets de sexe masculin (âgés de 19 à 35 ans) qui accusaient un métabolisme marqué à l'égard de la CYP2D6, l'administration quotidienne de bupropion, à raison de 150mg deux fois par jour, suivie d'une dose unique de 50 mg de désipramine a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max}, de l'ASC et de la $t_{1/2}$ de la désipramine par un facteur approximatif de deux, de cinq et de deux, respectivement. Cet effet a persisté pendant au moins 7 jours après la dernière dose de bupropion.</p>	Un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par la CYP2D6 doit être entrepris à la plus faible dose de la gamme posologique du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par la CYP2D6, on doit envisager de réduire la dose du médicament initial, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.
Tamoxifène (promédicament nécessitant une activation métabolique par la CYP2D6)	T	↓ efficacité du tamoxifène	L'administration concomitante du tamoxifène et d'inhibiteurs puissants de la CYP2D6, comme le bupropion, peut réduire les concentrations du principal métabolite actif (endoxifène), ce qui peut avoir pour effet de diminuer l'efficacité du tamoxifène.

			Le bupropion ne doit pas être administré en association avec le tamoxifène; d'autres traitements doivent être envisagés (voir Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)).
Citalopram	EC	↑ C _{max} et ASC du citalopram	Dans la cadre d'une étude croisée en trois périodes et par traitement séquentiel menée chez 30 volontaires en bonne santé, le bupropion a augmenté la C _{max} et l'ASC du citalopram de 30 % et de 40 %, respectivement. Le citalopram n'a pas modifié de façon notable les propriétés pharmacocinétiques du bupropion.
Ritonavir/lopinavir Éfavirenz	EC	<p>↓ 20-80 % de l'ASC du bupropion ↓ 55 % de l'ASC du bupropion</p> <p>Dans le cadre d'une étude séquentielle, ouverte et en deux phases menée chez 64 volontaires en santé, l'administration de ritonavir (à raison de 100 mg deux fois par jour ou de 600 mg deux fois par jour) ou l'administration biquotidienne de ritonavir à 100 mg en association avec du lopinavir à 400 mg 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 unquotidienne d'éfavirenz à 600 mg pendant deux semaines a entraîné une diminution</p>	La dose de bupropion peut devoir être augmentée chez les patients qui reçoivent du ritonavir, du lopinavir ou de l'éfavirenz avec le bupropion. Il faut toutefois se garder de dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de bupropion. Les effets du bupropion sur les paramètres pharmacocinétiques de l'association du ritonavir/lopinavir et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.

		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).	
Administration concomitante de thioridazine contre-indiquée	T	↓ inhibition du métabolisme de la thioridazine	Administrée seule, la thioridazine, un antipsychotique, entraîne l'allongement de l'intervalle QTc, qui est associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe, ainsi qu'à la mort subite. Comme cet effet semble lié à la dose, une inhibition du métabolisme de la thioridazine devrait augmenter ce risque. Selon une étude menée in vivo, les médicaments qui inhibent la CYP2D6 élèveront la concentration plasmatique de la thioridazine. Par conséquent, l'usage concomitant de la thioridazine et de WELLBUTRIN SR est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	↑ toxicité aiguë du bupropion	Des études menées sur les animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par la phénelzine, un IMAO (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Cimétidine	EC	↑ ASC (16 %) et C _{max} (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion combinés	Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés dans le cadre d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après l'administration orale de deux comprimés de WELLBUTRIN SR à 150 mg avec et sans 800 mg de cimétidine. Une dose unique de cimétidine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques estimatifs d'une dose unique de bupropion ou d'hydroxybupropion, mais a causé une augmentation faible, mais statistiquement significative, de

			l'ASC (16 %) et de la C _{max} (32 %) du thréohydro- et de l'érythropropion combinés.
Lamotrigine	EC	↑ ASC de son métabolite	Dans une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 12 volontaires en santé, l'administration de multiples doses de bupropion à libération prolongée par voie orale, à raison de 150 mg deux fois par jour, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de 100 mg de lamotrigine; elle a été associée à une augmentation de seulement 15 % de l'ASC du métabolite de la lamotrigine (glucuronide de lamotrigine), pourcentage jugé non significatif sur le plan clinique. Le ou les effets de la lamotrigine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion sont inconnus.
Lévodopa et amantadine	EC	↑ fréquence des effets indésirables de nature neuropsychiatrique	Des données cliniques limitées permettent de penser que la fréquence d'effets neuropsychiques indésirables, tels que la confusion, l'agitation et le délire, est accrue chez les patients recevant du bupropion en concomitance avec la lévodopa ou l'amantadine. Des tremblements, de l'ataxie et des étourdissements ont aussi été signalés. WELLBUTRIN SR doit être administré avec prudence aux patients prenant déjà de la lévodopa ou de l'amantadine, une faible dose étant utilisée au départ, puis augmentée graduellement.
Clopidogrel et ticlopidine	EC	↑ concentrations plasmatiques de bupropion et ↓ concentrations d'hydroxybupropion On a noté une réduction de l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps	Il a été démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent de manière importante l'hydroxylation du bupropion catalysée par la CYP2B6. Cela pourrait diminuer l'efficacité du bupropion et pourrait également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la concentration du bupropion, comme les convulsions (<i>voir Convulsions</i>). Il est probable que la posologie du bupropion doive être

		(ASC) moyenne de l'hydroxybupropion de 52 % avec le clopidogrel et de 84 % avec la ticlopidine. L'ASC du bupropion a augmenté de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec la ticlopidine.	ajustée chez les patients qui prennent du clopidogrel ou de la ticlopidine.
Digoxine	EC	<p>↓ ASC_{0-24h} de la digoxine et augmentation de la clairance rénale</p> <p>Selon un rapport clinique, lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (150 mg à libération prolongée) diminue de 1,6 fois l'ASC_{0-24h} de la digoxine et augmente de 1,8 fois la clairance rénale chez les volontaires en santé.</p>	L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut diminuer le taux de digoxine. La prudence est de mise lorsqu'une administration concomitante de WELLBUTRIN SR et de digoxine est requise.
Médicaments qui prédisposent les patients aux convulsions	T		L'administration concomitante de comprimés WELLBUTRIN SR et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex., antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes à action générale, etc.) doit être entreprise avec une extrême prudence (<i>voir Convulsions</i>). La dose initiale doit être faible, puis augmentée de façon graduelle.
Autres médicaments agissant sur le SNC	T		Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante de WELLBUTRIN SR et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas fait l'objet d'évaluation systématique. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'une administration concomitante de WELLBUTRIN SR et de ces

			médicaments est requise. (voir Cardiovasculaire)
Interaction avec la nicotine par voie transdermique	EC		
ISRS/IRSN	C	↑ sérotonine	Risque accru de toxicité sérotoninergique (voir Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique)

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le mode d'action antidépressive du bupropion est inconnu, mais on présume que cette action est transmise par les mécanismes noradrénergiques (et, peut-être, dopaminergiques), plutôt que par les mécanismes sérotoninergiques. D'après les études précliniques, le bupropion bloque le recaptage de la noradrénaline (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.

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

Le mode d'action non-sérotoninergique du bupropion contribue probablement à son profil d'effets

indésirables distinct qui inclut de faibles taux de dysfonction sexuelle et de somnolence.

10.2 Pharmacodynamie

In vitro, le bupropion et ses principaux métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs bêta-adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT_{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, 5-HT₂ et cholinergiques muscariniques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites ne bloquent pas l'activité des monoamine-oxydase A et B. Le bupropion et ses principaux métabolites ne présentent aucune affinité significative pour le système du transport de la 5-HT.

L'administration par voie intraveineuse (i.v.) de fortes doses de bupropion n'a eu aucun effet indésirable prolongé sur le système cardiovasculaire du chien (dose cumulative de 13 à 50 mg/kg) ni sur celui du chat (18,5 mg/kg). L'injection par bolus i.v. a provoqué des baisses passagères (< 10 min) importantes de la tension artérielle moyenne et du débit cardiaque, liées à la dose, avec des effets variables sur la fréquence cardiaque. Les effets constatés après l'administration par bolus ont été beaucoup plus importants que ceux observés après l'administration par perfusion de doses équivalentes. Ces effets sont très vraisemblablement liés aux fortes concentrations plasmatiques passagères (environ 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques thérapeutiques chez l'humain et aux concentrations plasmatiques associées à la 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 le système cardiovasculaire chez le chien conscient (25 mg/kg) et le rat normotendu (25-50 mg/kg). Chez le chien anesthésié, de faibles effets passagers liés à la dose ont été observés quant à la réaction de la tension artérielle à l'apport de noradrénaline et de tyramine exogènes. L'effet du bupropion a été environ 10 fois plus faible que celui de l'imipramine à cet égard. Le médicament est essentiellement dépourvu d'activité sympathomimétique chez le chien et le chat.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le bupropion n'a pas été administré à l'humain par voie intraveineuse. C'est la raison pour laquelle la biodisponibilité absolue des comprimés WELLBUTRIN SR chez l'humain n'est pas encore déterminée. Chez le rat et le chien, les études ont révélé que la biodisponibilité du bupropion se situait entre 5 % et 20 %. Après administration orale de comprimés WELLBUTRIN SR à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales du bupropion sont atteintes dans les 3 heures. Lors de deux essais à dose unique de 150 mg, les concentrations maximales (C_{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.

Trois études auprès de volontaires sains suggèrent que l'exposition au bupropion pourrait augmenter lorsque les comprimés de bupropion à libération soutenue sont administrés avec des aliments. Dans ces trois études, les concentrations plasmatiques maximales de bupropion ont augmenté de 11 %, 16 % et 35 % lorsque pris avec des aliments. L'exposition globale au bupropion (aire sous la courbe) a augmenté de

17 %, 17 % et 19 % dans les trois études.

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 CYP 2B6 et, dans une bien moindre proportion, par les isoenzymes CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. On n'a pas observé de quantités détectables d'hydroxybupropion avec les isoenzymes CYP 1A1 et CYP 2D6. 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 CYP 2B6. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par le CYP 2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme ([voir 9 Interactions médicamenteuses](#)).

Élimination

Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F moyenne (\pm % du CV) était de 135 (\pm 20 %) et de 209 L/h (\pm 21 %). Après administration prolongée de 150 mg de WELLBUTRIN SR toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 34), la Cl/F moyenne à l'état d'équilibre a été de 160 L/h (\pm 23 %). La demi-vie d'élimination moyenne du bupropion a été d'environ 21 heures après une série d'essais. Lors d'une étude sur l'administration de doses multiples, les demi-vies des métabolites ont été estimées à 20 heures (25 %) pour l'hydroxybupropion, à 37 heures (35 %) pour le thréohydrobupropion et à 33 heures (30 %) pour l'érythrohydrobupropion. Les concentrations plasmatiques du bupropion et des

métabolites à l'état d'équilibre sont atteints respectivement dans les 5 et 8 jours. Après administration orale de 200 mg de ¹⁴C-bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

Populations et 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.

- **Enfants** : La pharmacocinétique de WELLBUTRIN SR chez les personnes de moins de 18 ans n'a pas encore été établie.
- **Personne âgées** : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une analyse des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre provenant de plusieurs études d'efficacité sur la dépression effectuées auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises n'a établi aucune relation entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes. Ces données portent à croire que l'âge n'a pas d'effet notable sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées ([voir 7.1.4 Personnes âgées](#) et [Personnes âgées ou patients affaiblis](#)).
- **Origine ethnique**
L'influence de la race (asiatique, noir, caucasien) sur la pharmacocinétique du bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération immédiate) a été évaluée en se basant sur les données regroupées et normalisées de la dose provenant de cinq études auprès de volontaires sains. La comparaison des valeurs pharmacocinétiques n'a détecté aucune différence importante entre les races par rapport à l'ASC ($p = 0,5564$) et la C_{max} ($p = 0,8184$).
- **Insuffisance hépatique** : L'effet d'une atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, l'une chez des sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et l'autre, chez des sujets atteints d'une cirrhose légère à grave.

La première étude portait sur huit personnes souffrant d'hépatopathie alcoolique et huit témoins appariés bien portants. Bien que les valeurs moyennes d'ASC n'aient pas été significativement différentes, les valeurs d'ASC de la molécule mère, le bupropion, et du principal métabolite, l'hydroxybupropion, ont montré plus de variations chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique et une élévation d'environ 50 % par rapport à celles des

volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne du principal métabolite, l'hydroxybupropion, était significativement plus longue, de 40 % environ, chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique que chez les volontaires bien portants (32 ± 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 minimales.

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

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

Le traitement des patients souffrant d'une atteinte hépatique devrait être institué selon une posologie réduite (*voir* [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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

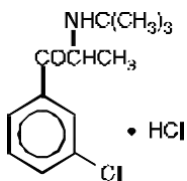
Aucune instruction de manipulation spéciale est nécessaire.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Chlorhydrate de bupropion
Dénomination chimique :	(±)-1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-diméthylethyl)amino]-1-propanone hydrochloride
Formule moléculaire :	$C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$
Masse moléculaire :	276,2 daltons
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description :	Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche possédant une légère odeur particulière.
Solubilité :	La solubilité maximale dans l'eau est de 312 mg/mL à 25°C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Troubles dépressifs majeurs

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur le trouble dépressif majeur

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Nombre de patients ayant reçu Wellbutrin SR	Nombre de patients ayant reçu Placebo
Première étude	Répartition aléatoire, à double insu, et contrôlée contre placebo, avec groupes parallèles une semaine de placebo suivi de 8 semaines de traitement	Dose fixe Oral 150 mg/jour	121	1021	399
		Ou 300 mg donné 150 mg 2x par jour	120		
		Placebo	121		
Deuxième étude	Répartition aléatoire, à double insu, et contrôlée contre placebo, avec groupes parallèles une semaine de placebo suivi de 8 semaines de traitement	Dose fixe Oral 100mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg/jour (Donné deux fois par jour) Placebo			

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Nombre de patients ayant reçu Wellbutrin SR	Nombre de patients ayant reçu Placebo
Troisième étude	Répartition aléatoire, à double insu, et contrôlée contre placebo, avec groupes parallèles une semaine de placebo suivi de 8 semaines de traitement	Dose flexible Voie orale 50-150 mg/jour (donné une fois par jour) et 100-300 mg/jour (2 fois par jour) Placebo	139	19-69	43/96

Table 5 - Résultats des études

Étude 1	Étude 2	Étude 3
La réponse au traitement a été évaluée à intervalles réguliers au moyen des échelles suivantes : échelles de dépression de Hamilton (HAMD), échelle de gravité clinique globale (CGI-S) et échelle de l'amélioration clinique globale (CGI-I). Les résultats observés ainsi que les derniers résultats reportés ont été analysés.		

<p>Lors d'une première étude comparant des doses quotidiennes fixes de WELLBUTRIN SR de 150 mg une fois par jour (n = 121) ou de 300 mg en deux prises de 150 mg par jour (n = 120) avec un placebo (n = 121), les scores au HAM-D, à la CGI-S (modification par rapport aux valeurs de départ) et à la CGI-I pour les deux groupes WELLBUTRIN SR au terme de l'étude étaient notablement supérieurs, du point de vue statistique, au placebo. Les deux groupes traités ont révélé la même amplitude d'amélioration durant l'essai.</p>	<p>Lors d'une seconde étude, les participants ont reçu des doses quotidiennes fixes de 100 mg, de 200 mg, de 300 mg ou de 400 mg (administrées en 2 doses fractionnées) de WELLBUTRIN SR ou un placebo. Les différences dans la cotation moyenne étaient constamment plus marquées dans les groupes recevant un traitement actif, par rapport au placebo, à compter du 21 jour. À la fin, les cotes atteintes par le groupe recevant 100 mg étaient statistiquement supérieures à celles du groupe placebo sur toutes les échelles de dépression, alors que les groupes ayant reçu des doses plus fortes ont obtenu des résultats semblables mais non statistiquement significatifs.</p>	<p>Une troisième étude a été menée afin de comparer les effets de deux doses variables, l'une allant de 50 à 150 mg/jour (administrée en une prise) et l'autre de 100 à 300 mg (en 2 doses fractionnées), avec ceux d'un placebo (n = environ 150 patients par groupe). La dose minimale a tout d'abord été administrée, puis portée graduellement, sur une période de 7 jours, à la dose la plus élevée tolérée par le patient. Les chercheurs avaient ainsi la possibilité de diminuer la dose lorsque des doses plus élevées n'étaient pas bien tolérées. La dose quotidienne moyenne, calculée à partir du 8 jour, était de 144 mg pour le groupe recevant de 50 à 150 mg et de 276 mg pour le groupe recevant de 100 à 300 mg. Ces résultats indiquent que, pendant toute la durée du traitement, la majorité des patients ont pu recevoir, en fonction de leur groupe, la dose maximale permise. À la fin de l'étude, les mesures de l'efficacité pour le groupe 50 à 150 mg/jour ont révélé une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo. Le groupe recevant la plus forte dose a suivi un schéma similaire, mais n'a pas obtenu de résultats statistiquement significatifs. Une analyse finale combinée de tous les patients traités à l'aide de WELLBUTRIN SR au cours de l'essai a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo pour toutes les mesures de l'efficacité.</p>
---	--	---

En résumé, les patients traités par WELLBUTRIN SR à raison de 100 mg à 150 mg/jour en doses uniques ou fractionnées ont présenté une amélioration, comparativement au placebo, sur les points principaux des échelles de la dépression. La réponse clinique ne s'est pas améliorée avec l'augmentation des doses, ce qui indique une relation fixe entre la dose et l'effet dans la gamme des doses étudiées.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

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

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

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

L'augmentation du poids du foie associée à une hypertrophie chez les rats et les chiens sont fréquemment observées dans les tests biologiques à vie avec des doses élevées de médicaments qui sont connus pour être des inducteurs d'enzymes microsomiales. Une telle

induction enzymatique a été notée chez les animaux mais non chez les humains ayant pris le bupropion. De plus, les données disponibles chez l'homme n'indiquent pas de toxicité hépatique associée au bupropion à libération immédiate ou prolongée.

Cancérogénicité

Des études à vie sur la cancérogénicité ont été effectuées chez le rat et la souris, à des doses de bupropion atteignant 300 et 150 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement environ dix et deux fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rWELLBUTRIN^{MD} SR

Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée

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

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes émotionnels ou comportementaux nouveaux ou aggravés :

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

Pourquoi WELLBUTRIN SR est-il utilisé?

WELLBUTRIN SR est utilisé chez les adultes pour :

- soulager les symptômes de la dépression (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables).

Comment WELLBUTRIN SR agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans WELLBUTRIN SR?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de bupropion

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, chlorhydrate de cystéine, hydroxypropyl méthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, encre noire comestible, laque bleue FD&C numéro 2, laque rouge FD&C numéro 40 et polysorbate 80.

WELLBUTRIN SR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 150 mg

Ne prenez pas WELLBUTRIN SR si :

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

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

- si vous êtes exposé à un risque élevé de convulsions. Cela comprend si :
 - vous prenez tout autre médicament contenant du bupropion, comme WELLBUTRIN XL, ZYBAN^{MD} et CONTRAVE^{MD};
 - vous avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions;
 - vous avez subi un grave traumatisme crânien;
 - vous avez ou avez eu une tumeur au cerveau ou à la moelle épinière;
 - vous avez des problèmes au foie;
 - vous avez une dépendance aux opioïdes, à la cocaïne ou à d'autres drogues qui stimulent le système nerveux central;
 - vous consommez beaucoup d'alcool. Il est préférable de ne pas consommer d'alcool. Si vous consommez beaucoup d'alcool et que vous cessez abruptement d'en prendre, vous augmentez le risque d'avoir des convulsions. Assurez-vous de parler de votre consommation d'alcool avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre WELLBUTRIN SR;
 - vous souffrez de diabète et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour maîtriser votre taux de sucre dans le sang;
 - vous prenez d'autres médicaments qui pourraient augmenter le risque de convulsions, comme :
 - des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou d'autres problèmes de santé mentale (p. ex., des agents sérotoninergiques);
 - des médicaments utilisés pour traiter des symptômes psychotiques;
 - des médicaments utilisés pour traiter le paludisme (malaria);
 - le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
 - l'amantadine, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson;

 - la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires;
 - des corticostéroïdes, qui sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation;
 - certains antibiotiques (p. ex., quinolones);

- des stimulants vendus sans ordonnance (p. ex., diphenhydramine, dextrométhorphanne ou pseudoéphédrine);
 - des aides au régime alimentaire;
- si vous êtes atteint d'un trouble bipolaire;
 - si vous utilisez des timbres de nicotine pour vous aider à cesser de fumer;
 - si vous avez récemment subi une crise cardiaque ou avez une maladie cardiaque;
 - si vous prenez du tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein;
 - si vous êtes âgé de 65 ans ou plus;
 - si vous prenez des médicaments connus pour abaisser le taux de sodium dans le sang (p. ex., diurétiques thiazidiques);
 - si vous avez des problèmes de reins;
 - si vous avez ou avez eu un trouble du langage qui vous fait bégayer (dysphémie). La prise de WELLBUTRIN SR pourrait faire réapparaître ou aggraver votre trouble de langage.

Autres mises en garde à connaître :

WELLBUTRIN SR peut causer des effets secondaires graves, comme :

- **Convulsions** (crises épileptiques) – Le risque de convulsions augmente lorsque vous prenez WELLBUTRIN SR, particulièrement :
 - si votre dose de WELLBUTRIN SR augmente;
 - si vous ne prenez pas WELLBUTRIN SR tel qu'il est prescrit;
 - si vous prenez certains médicaments en même temps;
 - si vous êtes exposé à un risque de convulsions plus élevé que d'habitude.
- **Glaucome à angle fermé** (douleur oculaire causée par une hausse de la pression à l'intérieur des yeux)
- **Problèmes de foie** : comprenant l'hépatite (inflammation du foie) et la jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux)
- **Réactions allergiques sévères** :
 - WELLBUTRIN SR peut provoquer une réaction allergique. Les symptômes peuvent être les suivants : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage ou de la gorge, douleur musculaire, douleur articulaire, difficulté à respirer, réactions cutanées sévères, douleur thoracique ou fièvre.
 - Si vous avez une réaction allergique pendant que vous prenez WELLBUTRIN SR, vos symptômes peuvent ne pas disparaître même après que vous cessez la prise de ce médicament.
- Hallucinations, idées délirantes, paranoïa (sentir des choses qui n'existent pas ou y croire).
- **Manie** : Les antidépresseurs, comme WELLBUTRIN SR, peuvent déclencher des épisodes de manie chez les patients atteints d'un trouble bipolaire pendant la phase dépressive de la maladie ou une psychose chez d'autres patients vulnérables.

- **Hypertension** (pression artérielle élevée) : Votre professionnel de la santé peut surveiller votre pression artérielle, particulièrement si vous utilisez des timbres de nicotine pendant que vous prenez WELLBUTRIN SR.
- **Hyponatrémie** (faible taux de sodium dans le sang).
- **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée *syndrome sérotoninergique*)** : WELLBUTRIN SR peut entraîner une toxicité sérotoninergique, un problème de santé rare pouvant mettre la vie en danger. Celle-ci peut provoquer des modifications importantes dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique est plus susceptible de survenir lorsque vous commencez à prendre WELLBUTRIN SR ou lorsque votre dose est augmentée. Elle peut aussi survenir si vous prenez WELLBUTRIN SR en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes d'une toxicité sérotoninergique sont les suivants :

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

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

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

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

Conduite automobile et utilisation de machines :

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

Grossesse :

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

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

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

Interactions médicamenteuses graves

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

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

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

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

- médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres maladies mentales, comme le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine, la nortriptyline, l'imipramine, la désipramine, la

fluoxétine, la sertraline, l'halopéridol ou la rispéridone;

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

Comment prendre WELLBUTRIN SR :

- WELLBUTRIN SR en comprimés à libération prolongée ne doit pas être confondu avec d'autres préparations de bupropion.
- Pour diminuer les risques de convulsions :
 - Prenez WELLBUTRIN XL exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Si vous avez des difficultés avec ce schéma posologique, communiquez avec votre professionnel de la santé.
 - Ne **jamais** prendre plus que 150 mg de WELLBUTRIN SR à la fois.
 - N'augmentez **jamais** la dose de WELLBUTRIN SR, sauf si votre médecin vous dit de le faire.
 - Si vous êtes prescrit 300 mg par jour, prenez votre dose de WELLBUTRIN SR au moins 8 heures d'intervalle et à peu près aux mêmes heures chaque jour. Si vous avez du mal à dormir pendant que vous prenez WELLBUTRIN SR, prenez le deuxième comprimé plus tôt dans la soirée (au moins 8 heures d'intervalle après avoir pris le premier comprimé).
- Vous devez prendre WELLBUTRIN SR par la bouche. Avalez votre comprimé WELLBUTRIN SR entier avec un liquide. Vous ne devez pas fractionner, mâcher ou écraser les comprimés.
- Les effets de votre médicament pourraient ne pas se manifester durant les premiers jours de traitement et une amélioration marquée pourrait prendre plusieurs semaines. Si vous croyez que votre médicament n'agit pas :
- continuez de le prendre, car il faut un certain temps à WELLBUTRIN SR pour agir; et
- parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Vous devez consulter votre professionnel de la santé avant de décider par vous-même d'arrêter de prendre votre médicament. Vous pourriez avoir des effets secondaires indésirables si vous cessez subitement de prendre WELLBUTRIN SR.

Dose habituelle :

- La posologie habituelle pour adultes est un comprimé de 150 mg pris **une fois** par jour.
- Après une semaine, votre posologie pourrait être augmentée à un comprimé de 300 mg une fois par jour. Soyez certain de prendre votre médicament à 8 heures d'intervalle.

Surdosage :

Les symptômes d'une surdose sont les suivants :

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

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

Dose oubliée :

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

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

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

Les effets secondaires de WELLBUTRIN SR comprennent les suivants :

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

Entreposage :

- Conservez WELLBUTRIN SR à la température ambiante (15 à 25°C).
- Maintenez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre WELLBUTRIN SR, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de WELLBUTRIN SR :

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

Le présent dépliant a été rédigé par

Bausch Health, Canada Inc.

2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 18 juillet 2022