

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS POUR LE PATIENT

**<sup>P</sup>TARO-BUPROPION XL**

Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée,

150 mg et 300 mg, pour usage oral

USP

Antidépresseur

Sun Pharma Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, ON  
L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :  
22 août 2018

Date de révision :  
5 décembre 2022

Numéro de contrôle: 267882

## CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS SUR L'ÉTIQUETTE

3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	12/2021

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS SUR L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Gestion .....	8
4.5 Mademoiselled Dose.....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	17
7.1.1 Femmes enceintes .....	18
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Pédiatrie .....	18
7.1.4 Gériatrie .....	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>19</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	19
8.2 Effets indésirables des essais cliniques.....	21

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques.....	26
8.5 Effets indésirables après commercialisation .....	31
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>32</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	32
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	32
9.3 Interactions médicament-comportement .....	33
9.4 Interactions médicament-médicament .....	33
9.5 Interactions médicament-aliment .....	38
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale .....	38
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	38
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
10.1 Mécanisme d'action .....	38
10.2 Pharmacodynamique .....	39
10.3 Pharmacocinétique .....	40
<b>11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>44</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>44</b>
<b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>45</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>45</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>46</b>
14.1 Essais cliniques par indication.....	46
14.3 Études de biodisponibilité comparative .....	50
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>54</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>55</b>
<b>17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT À L'APPUI.....</b>	<b>57</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>58</b>

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

### 1 INDICATIONS

TARO-BUPROPION XL est indiqué pour:

#### Trouble dépressif majeur

- le soulagement des symptômes de la dépression majeure.
- la prévention des maladies dépressives majeures avec un schéma saisonnier automne-hiver.

L'efficacité de Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée lors d'une utilisation à long terme (plus de 8 semaines) n'a pas été évaluée dans des essais contrôlés sur la maladie dépressive majeure. La durée du traitement pour la prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers a duré 4 à 6 mois.

#### 1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir [association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

#### 1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans): Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées au bupropion ne peut être exclue (voir [Insuffisance rénale](#) et [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-BUPROPION XL est contre-indiqué chez les patients recevant d'autres médicaments contenant du chlorhydrate de bupropion, tels que les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, ZYBAN® et CONTRAVE® car l'incidence des convulsions dépend de la dose (voir [Convulsions](#)).

- avec un trouble convulsif actuel ou des antécédents de convulsions (voir [Convulsions](#)).
- avec un diagnostic actuel ou antérieur de boulimie ou d'anorexie mentale en raison d'une incidence plus élevée de convulsions (voir [Convulsions](#)) observée chez les patients traités pour la boulimie avec la formulation à libération immédiate de bupropion.

- subir un sevrage brutal d'alcool ou de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.
- la prise concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Attendre 14 jours entre l'arrêt d'un médicament et le début d'un autre.
- la prise concomitante de thioridazine, car le bupropion peut inhiber le métabolisme de la thioridazine, provoquant ainsi une augmentation des taux de thioridazine et un risque potentiel accru d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite liées à la thioridazine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Attendre 14 jours entre l'arrêt d'un médicament et le début d'un autre.
- présentant une hypersensibilité connue au bupropion ou à l'un des composants non médicinaux de la formulation. Pour une liste complète des excipients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES

#### 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 rendezvous à l'hôpital sans attendre. La surveillance étroite d'un professionnel de la santé est nécessaire dans une telle situation(voir [Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#))

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

TARO-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir [Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

Lorsque vous passez des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée à TARO-BUPROPION XL, donnez la même dose quotidienne totale lorsque cela est possible (par exemple, 150 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée deux fois par jour peuvent être remplacés par 300 mg de TARO-BUPROPION XL une fois par jour. ). TARO-BUPROPION XL ne doit jamais être pris en même temps que des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ou d'autres médicaments contenant du bupropion.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

##### Dose recommandée

##### Trouble dépressif majeur

L'administration des comprimés TARO-BUPROPION XL doit commencer à 150 mg/jour en une seule dose quotidienne le matin.

La dose de TARO-BUPROPION XL peut être augmentée jusqu'à la dose maximale de 300 mg/jour dès 1 semaine après le début du traitement. La dose cible habituelle pour les adultes des comprimés TARO-BUPROPION XL est de 300 mg/jour, administrée une fois par jour le matin.

### **Prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers**

TARO-BUPROPION XL doit être instauré à l'automne avant l'apparition des symptômes dépressifs. Le traitement doit se poursuivre tout au long de la saison hivernale et doit être réduit et interrompu au début du printemps. Le moment de l'initiation et la durée du traitement doivent être individualisés en fonction du profil historique des épisodes dépressifs majeurs saisonniers du patient. Les patients dont les épisodes dépressifs saisonniers sont peu fréquents ou ne sont pas associés à une déficience significative ne doivent généralement pas être traités à titre prophylactique.

L'administration des comprimés TARO-BUPROPION XL doit commencer à 150 mg/jour en une seule dose quotidienne le matin. La dose de TARO-BUPROPION XL peut être augmentée jusqu'à la dose maximale de 300 mg/jour après 1 semaine. La dose cible habituelle pour les adultes des comprimés TARO-BUPROPION XL est de 300 mg/jour, administrée une fois par jour le matin.

Les doses de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion supérieures à 300 mg/jour n'ont pas été étudiées pour la prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers.

### **Ajustement posologique**

- **Trouble dépressif majeur**

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

- **Prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers**

La dose peut être réduite ou maintenue à 150 mg par jour si le patient ne tolère pas la dose de 300 mg/jour. Pour les patients prenant 300 mg/jour pendant la saison automne-hiver, la dose doit être réduite à 150 mg/jour pendant 2 semaines avant l'arrêt du traitement.

- **Insuffisance hépatique**

**Insuffisance hépatique légère et modérée :** Étant donné la pharmacocinétique variable du bupropion chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh Grade A ou B), le traitement par TARO-BUPROPION XL doit être instauré à la dose recommandée la plus faible. La dose d'entretien peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Il faut faire preuve de prudence car il n'y a aucune expérience clinique avec les

comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir aussi [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

**Insuffisance hépatique sévère** : Étant donné les risques associés aux concentrations maximales de bupropion et à l'accumulation du médicament, TARO-BUPROPION XL n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Cependant, si le jugement clinique le juge nécessaire, le médicament ne doit être utilisé qu'avec une extrême prudence (voir également [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)). La dose ne doit pas dépasser 150 mg par jour ou tous les deux jours chez ces patients. Toute réduction de dose théorique pour cette population de patients basée sur les résultats des études pharmacocinétiques peut entraîner des taux de médicament toxique chez ces patients (voir [Insuffisance hépatique](#) et [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

TARO-BUPROPION XL doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et une fréquence et/ou une dose réduites doivent être envisagées (voir; [Fonction rénale](#)).

Tous les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables (par exemple, insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions) qui pourraient indiquer des taux élevés de médicament ou de métabolite.

- **Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre**

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, à des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents à la fin du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde ( voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsqu'il traite des femmes enceintes par TARO-BUPROPION XL au cours du troisième trimestre, le médecin doit soigneusement évaluer les risques et les avantages potentiels du traitement. Le médecin peut envisager de réduire progressivement TARO-BUPROPION XL au troisième trimestre.

- **Patients gériatriques ou affaiblis**

Aucun essai pharmacocinétique ou thérapeutique n'a été mené pour étudier systématiquement les exigences posologiques chez les patients âgés ou affaiblis (voir [7.1.4 Gériatrie](#)). Comme ces patients peuvent présenter une clairance réduite du bupropion et de ses métabolites et/ou une sensibilité accrue aux effets secondaires des médicaments actifs sur le SNC, le traitement par TARO-BUPROPION XL doit être instauré à la dose recommandée la plus faible (150 mg/jour).

- **Pédiatrie**

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage

pédiatrique (voir [association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#) et [7.1.3 Pédiatrie](#)).

#### 4.4 Gestion

Il faut conseiller aux patients d'avaler les comprimés TARO-BUPROPION XL entiers avec des liquides et de NE PAS mâcher, diviser, écraser ou manipuler les comprimés de quelque façon que ce soit qui pourrait affecter la vitesse de libération du bupropion (voir Mauvaise usage de TARO-BUPROPION XL par injection ou inhalation). [Utilisation de TARO-BUPROPION XL par injection ou inhalation](#)). L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissous peut entraîner une libération rapide, une absorption plus rapide et un surdosage potentiel. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés lorsque le bupropion a été administré par voie intranasale ou par injection parentérale (voir [Convulsions](#)).

#### 4.5 Mademoiselled Dose

TARO-BUPROPION XL doit être pris à la même heure chaque jour et pas plus d'une dose par jour. Si l'heure d'administration normale a été manquée, la dose doit être sautée et l'administration doit être reprise à l'heure d'administration normale du jour suivant.

### 5 SURDOSAGE

En plus des événements rapportés sous [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), un surdosage a entraîné des symptômes tels que somnolence, perte de conscience, état de mal épileptique et modifications de l'ECG telles que troubles de la conduction (y compris la prolongation du QRS) ou arythmies ; des cas d'issue fatale ont été rapportés. Un allongement de l'intervalle QTc a également été signalé, mais a généralement été observé en association avec un allongement du QRS et une augmentation de la fréquence cardiaque. Aucun surdosage ne s'est produit au cours des essais cliniques sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion. Trois surdosages avec des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée sont survenus au cours des essais cliniques. Un patient a ingéré 3000 mg de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et a vomi rapidement après le surdosage; le patient a eu une vision floue et des étourdissements. Un deuxième patient a ingéré une « poignée » de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et a éprouvé de la confusion, de la léthargie, des nausées, de l'énervement et des convulsions. Un troisième patient a ingéré 3 600 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et une bouteille de vin ; le patient a éprouvé des nausées, des hallucinations visuelles et des « groggys ». Aucun des patients n'a présenté d'autres séquelles.

Les informations incluses dans le reste de cette section sont basées sur l'expérience clinique de surdosage de la formulation à libération immédiate de bupropion. Treize surdosages sont survenus au cours des essais cliniques. Douze patients ont ingéré 850 à 4200 mg et se sont



rétablis sans séquelles significatives. Un autre patient qui a ingéré 9000 mg de Comprimés de chlorhydrate de bupropion et 300 mg de tranylcypromine a présenté une crise de grand mal et s'est rétabli sans autre séquelle.

Depuis l'introduction, des surdosages allant jusqu'à 17 500 mg de la formulation à libération immédiate de comprimés de chlorhydrate de bupropion et jusqu'à 10 500 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ont été signalés. Des convulsions ont été signalées dans environ un tiers de tous les cas. D'autres réactions sérieuses rapportées avec des surdosages de comprimés de chlorhydrate de bupropion ou de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée seuls comprenaient des hallucinations, une perte de conscience, un arrêt respiratoire, une amnésie et une tachycardie sinusale. De la fièvre, une rigidité musculaire, une rhabdomyolyse, une hypotension, une stupeur, un coma, une insuffisance respiratoire, un délire et un œdème cérébral ont été signalés lorsque des comprimés de chlorhydrate de bupropion ou des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée faisaient partie de surdosages multiples.

Bien que la plupart des patients se soient rétablis sans séquelles, des décès associés à des surdosages de comprimés de chlorhydrate de bupropion seuls ont été rarement rapportés chez des patients ingérant de fortes doses de comprimés de chlorhydrate de bupropion. Des crises épileptiques non contrôlées multiples, une bradycardie, une insuffisance cardiaque et un arrêt cardiaque avant le décès ont été signalés chez ces patients.

La toxicité sérotoninergique, 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 600-800 mg). Les symptômes de toxicité sérotoninergique peuvent inclure une hyperthermie, une rigidité, une myoclonie, une instabilité autonome avec des fluctuations rapides possibles des signes vitaux, des modifications de l'état mental telles que confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. Si un traitement concomitant avec TARO-BUPROPION XL ou des agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). XL doit être envisagé (voir [Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique](#)).

### **Gestion du surdosage**

En cas de surdosage, l'hospitalisation est conseillée. Assurer une ventilation adéquate, l'oxygénation et la ventilation. Surveiller le rythme cardiaque (ECG) et les signes vitaux. Une surveillance EEG est également recommandée pendant les 48 premières heures suivant l'ingestion. Des mesures générales de soutien et symptomatiques sont également recommandées. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. Un lavage gastrique avec une sonde

orogastrique de gros diamètre avec une protection appropriée des voies respiratoires, si nécessaire, peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques.

Du charbon activé doit être administré. Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de la diurèse forcée, de la dialyse, de l'hémoperfusion ou de l'exsanguinotransfusion dans la prise en charge des surdoses de bupropion. Aucun antidote spécifique au bupropion n'est connu.

En raison du risque de convulsions lié à la dose avec le chlorhydrate de bupropion comprimés à libération prolongée, une hospitalisation à la suite d'un surdosage présumé doit être envisagée. Sur la base d'études chez l'animal, il est recommandé de traiter les crises par voie intraveineuse de benzodiazépine et d'autres mesures de soutien, le cas échéant.

Dans la gestion du surdosage, envisagez la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments. Le médecin doit envisager de contacter un centre antipoison pour obtenir des informations supplémentaires sur le traitement de tout surdosage. Les numéros de téléphone des centres antipoison certifiés sont répertoriés dans le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS).

Pour la gestion d'un surdosage suspecté, contactez votre centre antipoison régional.
--

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 : Formes posologiques, dosages, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique/force /Composition	Ingrédients non médicinaux
Oral	Comprimés : 150 et 300 mg	éthylcellulose, béhénate de glycéryle, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, lactose monohydrate, copolymère d'acide méthacrylique dispersion, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, glaçure gomme-laque, dioxyde de silicium, acide stéarique, et le citrate de triéthyle.

Les comprimés TARO-BUPROPION XL à 150 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs à jaune pâle, ronds, portant l'inscription « L2 » à l'encre noire d'un côté et rien de l'autre.

Les comprimés TARO-BUPROPION XL à 300 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs à jaune pâle, ronds, portant l'inscription « L » à l'encre noire d'un côté et rien de l'autre.

Les comprimés TARO-BUPROPION XL à 150 mg sont offerts en flacons de 90 et 500 comprimés.

Les comprimés de TARO-BUPROPION XL à 300 mg sont offerts en flacons de 90 et de 500 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Général

- **Mésusage de TARO-BUPROPION XL par injection ou inhalation**

TARO-BUPROPION XL est destiné à un usage oral seulement. L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissous a été rapportée et peut entraîner une libération rapide, une absorption plus rapide et un surdosage potentiel. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés lorsque le bupropion a été administré par voie intranasale ou par injection parentérale (voir [4.4 Gestion](#)).

### Cardiovasculaire

En pratique clinique, une hypertension artérielle, dans certains cas sévère, nécessitant un traitement aigu, a été rapportée chez des patients recevant du bupropion seul et en association avec un traitement de substitution nicotinique. Ces événements ont été observés chez des patients avec et sans signe d'hypertension préexistante.

Les données d'une étude comparative de la formulation à libération prolongée de bupropion (ZYBAN® Comprimés à libération prolongée), du système transdermique de nicotine (NTS), de l'association de bupropion à libération prolongée plus NTS et d'un placebo comme aide au sevrage tabagique suggèrent une incidence de l'hypertension liée au traitement chez les patients traités par l'association de bupropion à libération prolongée et de NTS. Dans cette étude, 6,1 % des patients traités par l'association de bupropion à libération prolongée et de NTS présentaient une hypertension liée au traitement, contre 2,5 %, 1,6 % et 3,1 % des patients traités par bupropion à libération prolongée, NTS et placebo, respectivement. La majorité de ces patients présentaient des signes d'hypertension préexistante. Trois patients (1,2 %) traités par l'association de ZYBAN® et de NTS et un patient (0,4 %) traité par NTS ont vu le médicament à l'étude arrêté en raison d'une hypertension par rapport à aucun des patients traités par ZYBAN® ou un placebo. Une surveillance de la pression artérielle est recommandée chez les patients qui reçoivent l'association de bupropion et de substitut nicotinique.

Il existe une expérience clinique limitée établissant la sécurité du bupropion chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque instable. Par conséquent, il faut être prudent s'il est utilisé dans ces groupes. Dans une étude portant sur des patients hospitalisés déprimés présentant une insuffisance cardiaque stable, le bupropion a été associé à une augmentation de la pression artérielle en décubitus dorsal, entraînant l'arrêt de deux patients pour exacerbation de l'hypertension initiale.

### Conduire et faire fonctionner des machines

Toute drogue psychoactive peut altérer le jugement, la pensée ou la motricité. Par conséquent, les

patients doivent être avertis de l'utilisation de machines dangereuses, y compris les automobiles, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement médicamenteux n'affecte pas négativement leurs performances.

## **Endocrinien et métabolisme**

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

Dans les essais cliniques, les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ont été associés à une perte de poids liée à la dose. Dans huit semaines, les essais contrôlés signifiant w huit pertes pour les participants à l'essai étaient de 0,1 kg pour le placebo, de 0,8 kg pour les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée à 100 mg/jour, de 1,4 kg à 150 mg/jour et de 2,3 kg à 300 mg/jour.

Dans 3 essais cliniques contrôlés par placebo portant sur la dépression saisonnière utilisant des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (jusqu'à 6 mois de traitement), 23 % des sujets ayant reçu des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ont perdu plus de 5 livres, comparativement à 11 % des sujets ayant reçu des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée. placebo. Le changement de poids moyen entre la ligne de base et la dernière visite du sujet était

-0,9 kg dans le groupe comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et 0,8 kg dans le groupe placebo.

Si la perte de poids est un signe révélateur majeur d'une maladie dépressive d'un patient, l'effet anorexigène et/ou amaigrissant potentiel du chlorhydrate de bupropion doit être pris en compte.

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

Les médicaments qui nécessitent une activation métabolique par le CYP2D6 pour être efficaces (par exemple le tamoxifène), peuvent avoir une efficacité réduite lorsqu'ils sont administrés en association avec des inhibiteurs du CYP2D6 tels que le bupropion. Par conséquent, le bupropion ne doit pas être utilisé 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 présentant une insuffisance hépatique de grade Child-Pugh C et chez certains sujets présentant des formes plus légères d'insuffisance hépatique. Étant donné les risques associés aux concentrations maximales de bupropion et à l'accumulation du médicament, TARO-BUPROPION XL n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Cependant, si le jugement clinique le juge nécessaire, il ne doit être utilisé qu'avec une extrême prudence à une dose réduite, jusqu'à une dose maximale de 150 mg tous les deux jours.

Tous les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables (par exemple, insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions) qui pourraient indiquer des taux élevés de médicament ou de métabolite (voir [4.1 Considérations posologiques](#) ; [Insuffisance hépatique](#)).

- **Potentiel d'hépatotoxicité**

Chez les rats recevant de fortes doses de bupropion de façon chronique, il y a eu une augmentation de l'incidence des nodules hyperplasiques hépatiques et de l'hypertrophie hépatocellulaire. Chez les chiens recevant de fortes doses de bupropion de manière chronique, divers changements histologiques ont été observés dans le foie et des tests de laboratoire suggérant une légère lésion hépatocellulaire ont été notés.

### **Immunitaire**

- **Réaction anaphylactique**

Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke et dyspnée nécessitant un traitement médical ont été rapportées dans les essais cliniques avec le bupropion à raison de 1 à 3 pour mille. De plus, il y a eu de rares rapports post-commercialisation spontanés d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique associé au bupropion. Dans les essais cliniques non contrôlés et contrôlés, les troubles cutanés, principalement les éruptions cutanées, le prurit et l'urticaire, ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1,5 % et 1,9 %, respectivement, des sujets traités par bupropion. Un patient doit arrêter de prendre TARO-BUPROPION XL et consulter un médecin s'il présente des réactions allergiques ou anaphylactoïdes/anaphylactiques (p. ex. éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) pendant le traitement.

- **Lupus érythémateux cutané (LEC)/Lupus érythémateux disséminé (LED)**

Le traitement par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée a été associé au développement d'un lupus érythémateux cutané qui a disparu après l'arrêt du médicament. Une exacerbation du lupus érythémateux disséminé s'est également produite. Des symptômes tels qu'arthralgie, myalgie, éruption cutanée, gonflement et auto-anticorps positifs ont été observés. Si l'un des effets ci-dessus survient après le traitement par TARO-BUPROPION XL, TARO-BUPROPION XL doit être interrompu et le patient doit être soigneusement évalué pour une prise en charge clinique appropriée.

- **Hypersensibilité**

Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à la maladie sérique.

Le bupropion doit être arrêté immédiatement en cas de réactions d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité doivent être traités conformément à la pratique médicale établie. Les cliniciens doivent être conscients que les symptômes peuvent persister au-delà de l'arrêt du

bupropion, et une prise en charge clinique doit être assurée en conséquence. Dans l'expérience post-commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant la prise de bupropion. La contribution de l'alcool à ces réactions ayant été établie, les patients doivent éviter l'alcool lorsqu'ils prennent du bupropion (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

## Neurologique

- **Saisies**

Les patients doivent être informés que TARO-BUPROPION XL contient le même ingrédient actif (chlorhydrate de bupropion) que ZYBAN® et les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion. TARO-BUPROPION XL ne doit PAS être administré aux patients recevant déjà un produit contenant du chlorhydrate de bupropion (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La dose recommandée de comprimés de bupropion à libération prolongée ne doit pas être dépassée car le bupropion est associé à un risque de convulsions lié à la dose. L'incidence globale de saisie avec les comprimés de la libération prolongée d'hydrochlorure bupropion dans les essais cliniques aux doses jusqu'à 450 mgs/jours était environ 0,1 % (2 de 2146 sujets/patients). L'incidence des crises dans les essais cliniques avec des doses de 450 mg/jour était d'environ 0,39 % (2 des 537 sujets). Il n'y a eu aucune crise dans les essais cliniques où les sujets (n = 1638) ont été traités jusqu'à la dose maximale recommandée de 300 mg/jour. Cependant, dans les données post-commercialisation, des convulsions ont été observées pour toutes les doses et formulations de chlorhydrate de bupropion.

### Facteurs de risque prédisposant aux crises

Le risque de convulsions survenant avec l'utilisation du bupropion semble être associé à la présence de facteurs de risque prédisposant. Par conséquent, une extrême prudence doit être utilisée lors du traitement de patients présentant des facteurs prédisposants qui augmentent le risque de convulsions, notamment :

- Convulsions antérieures (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Antécédents de traumatisme crânien.
- Tumeur du système nerveux central (SNC).
- La présence d'une insuffisance hépatique sévère.
- Consommation excessive d'alcool; dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants.
- Utilisation de médicaments concomitants qui abaissent le seuil épileptique, y compris, mais sans s'y limiter, les antipsychotiques, les antidépresseurs, le lithium, l'amantadine, la théophylline, les stéroïdes systémiques, les antibiotiques quinolones et les antipaludiques.
- Utilisation de stimulants ou d'anorexiques en vente libre.
- Diabète traité par hypoglycémifiants oraux ou insuline.

Le groupe de facteurs de risque ci-dessus, y compris les médicaments, ne doit pas être considéré comme exhaustif ; pour chaque patient, tous les facteurs prédisposants potentiels doivent être soigneusement pris en compte.

### Afin de minimiser le risque de saisie

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

#### Si une saisie se produit

Les patients doivent être avertis que s'ils ont des convulsions pendant qu'ils prennent TARO-BUPROPION XL, ils doivent communiquer avec leur médecin ou être emmenés immédiatement à l'urgence d'un hôpital et doivent cesser de prendre TARO-BUPROPION XL. Le traitement ne doit pas être repris si un patient a eu une crise pendant qu'il prenait TARO-BUPROPION XL, les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ou ZYBAN®.

- **Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle et a été signalée avec le bupropion, y compris les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité de la sérotonine est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (par exemple, tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (par exemple, anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des éléments suivants est observé :

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

Si un traitement concomitant par TARO-BUPROPION XL et des agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance attentive du patient est recommandée, en particulier pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être envisagé.

#### **Ophtalmologique**

- **Glaucome à angle fermé**

Comme avec d'autres antidépresseurs, TARO-BUPROPION XL peut provoquer une mydriase, qui peut déclencher une attaque de fermeture d'angle chez un patient présentant des angles oculaires anatomiquement étroits. Les prestataires de soins de santé doivent informer les patients de demander une assistance médicale immédiate s'ils ressentent des douleurs oculaires, des changements dans la vision ou un gonflement ou une rougeur dans ou autour de l'œil.

#### **Psychiatrique**

- **Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris**

## **l'automutilation**

### *Pédiatrie : données d'essais cliniques contrôlés par placebo*

Des analyses récentes des bases de données d'essais cliniques contrôlés par placebo sur les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez les patients de moins de 18 ans peut être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à celui du placebo.

Les petits dénominateurs dans la base de données des essais cliniques, ainsi que la variabilité des taux de placebo, empêchent de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

### *Adultes et pédiatrie : données supplémentaires*

Il existe des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation avec des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez l'enfant que chez l'adulte, d'événements indésirables graves de type agitation associés à une automutilation ou à des dommages causés à autrui. Les événements de type agitation comprennent l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité, la dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements se sont produits dans les semaines qui ont suivi le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de potentiel de comportement suicidaire est conseillée chez les patients de tous âges recevant un médicament antidépresseur. Cela comprend la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation.

- **Aggravation clinique et suicide**

La possibilité d'une tentative de suicide chez les patients gravement déprimés est inhérente à la maladie et peut persister jusqu'à ce qu'une rémission significative se produise. Les patients souffrant de dépression peuvent ressentir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'idées et de comportements suicidaires (suicidalité) qu'ils prennent ou non des médicaments antidépresseurs. Comme l'amélioration peut ne pas se produire au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter une aggravation clinique (y compris le développement de nouveaux symptômes) et des tendances suicidaires, en particulier au début d'un traitement ou au moment des changements de posologie. , augmente ou diminue. Une surveillance étroite des patients à haut risque doit accompagner le traitement médicamenteux initial, et la nécessité d'une hospitalisation doit être envisagée (voir [association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#)).

Il convient de noter qu'un rôle causal des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents dans l'automutilation ou le mal à autrui n'a pas été établi.

Afin de réduire le risque de surdosage, les ordonnances de TARO-BUPROPION XL (chlorhydrate de bupropion) doivent être rédigées pour le plus petit nombre de comprimés compatible avec une



bonne prise en charge des patients.

- **Agitation et insomnie**

Dans les essais contrôlés par placebo, les patients recevant des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ont présenté une incidence accrue d'insomnie et d'anxiété par rapport à ceux recevant le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris préjudice](#)). Ces symptômes étaient parfois d'une ampleur suffisante pour nécessiter l'arrêt des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ou un traitement concomitant avec des médicaments sédatifs/hypnotiques. L'insomnie peut être minimisée en évitant les doses au coucher et, si nécessaire, en réduisant la dose.

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

Il a été rapporté que les patients traités par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée présentent divers signes et symptômes neuropsychiatriques, notamment des délires, des hallucinations, une psychose, des troubles de la concentration, de la paranoïa et de la confusion. Dans certains cas, ceux-ci se sont atténués lors de la réduction de la dose et/ou de l'arrêt du traitement.

- **Activation de la psychose et/ou de la manie**

Les antidépresseurs peuvent précipiter des épisodes maniaques chez les patients bipolaires pendant la phase dépressive de leur maladie et peuvent activer une psychose latente chez d'autres patients sensibles. TARO-BUPROPION XL devrait présenter des risques similaires.

## Rénal

- **Hyponatrémie**

Des cas d'hyponatrémie ont été très rarement rapportés avec le bupropion (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des précautions doivent être prises chez les patients à risque, tels que les patients âgés ou les patients traités de manière concomitante avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

- **Insuffisance rénale**

Le bupropion est largement métabolisé dans le foie en métabolites actifs, qui sont largement métabolisés davantage avant d'être excrétés par les reins. Le traitement par TARO-BUPROPION XL des patients atteints d'insuffisance rénale doit être instauré à un régime posologique réduit, car les métabolites peuvent s'accumuler chez ces patients dans une plus grande mesure que d'habitude. Le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter d'éventuels effets indésirables (par exemple, insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions) qui pourraient indiquer des taux élevés de médicament ou de métabolite.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée de comprimés de la libération prolongée d'hydrochlorure bupropion dans les femmes enceintes. TARO-BUPROPION XL ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur au risque potentiel.

#### Exposition au premier trimestre

Les données des registres de grossesse ont documenté des malformations congénitales, notamment cardiovasculaires (par exemple, des anomalies du septum ventriculaire et auriculaire) avec une exposition maternelle au bupropion au cours du premier trimestre. Le bupropion ne doit être initié pendant la grossesse ou chez les femmes qui ont l'intention de devenir enceintes que si les avantages l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

#### Exposition au troisième trimestre

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents, tels que les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, à la fin du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les résultats cliniques rapportés ont inclus une détresse respiratoire, une cyanose, une apnée, des convulsions, une instabilité de la température, des difficultés d'alimentation, des vomissements, une hypoglycémie, une hypotonie, une hyperréflexie, des tremblements, une nervosité, une irritabilité et des pleurs constants. La fréquence des symptômes peut varier avec chaque médicament. Ces caractéristiques correspondent soit à un effet toxique direct des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, soit, éventuellement, à un syndrome d'arrêt du traitement. Lors du traitement d'une femme enceinte par TARO-BUPROPION XL au cours du troisième trimestre, le médecin doit soigneusement évaluer les risques et les avantages potentiels du traitement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### 7.1.2 Allaitement

Comme de nombreux autres médicaments, le bupropion et ses métabolites sont sécrétés dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités par TARO-BUPROPION XL, il faut décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 7.1.3 Pédiatrie

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique (voir [Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement](#)).

[posologique](#)).

#### **7.1.4 Gériatrie**

Sur les quelque 6000 patients qui ont participé aux essais cliniques avec les comprimés de bupropion à libération prolongée (études sur la dépression et le sevrage tabagique), 275 avaient 65 ans et plus et 47 avaient 75 ans et plus. De plus, plusieurs centaines de patients de 65 ans et plus ont participé à des essais cliniques utilisant la formulation à libération immédiate de bupropion (études sur la dépression). Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et d'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains individus plus âgés ne peut être exclue.

Une étude pharmacocinétique à dose unique a démontré que la disposition du bupropion et de ses métabolites chez les sujets âgés était similaire à celle des sujets plus jeunes; cependant, une autre étude pharmacocinétique à dose unique et multiple a suggéré que les personnes âgées courent un risque accru d'accumulation de bupropion et de ses métabolites (voir [10.3 Pharmacocinétique, Gériatrie](#)).

Le bupropion est largement métabolisé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres sont encore métabolisés avant d'être excrétés dans l'urine. Le risque de réaction toxique à ce médicament peut être plus important chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, il faut être prudent dans le choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique et Rénal](#)).

### **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les informations incluses sous EFFETS INDÉSIRABLES sont basées sur des données d'essais cliniques avec des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, la formulation à libération prolongée de bupropion une fois par jour dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) et la prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers. Les informations sur les événements indésirables supplémentaires associés à la formulation à libération prolongée de bupropion ainsi qu'à la formulation à libération immédiate de bupropion sont incluses dans une sous-section distincte (voir [8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques](#)).

#### **Incidence des événements indésirables fréquemment observés dans les essais cliniques contrôlés**

##### **Trouble dépressif majeur**

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans les essais cliniques sur le TDM en comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (incidence 5 % et incidence plus élevée dans les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée traités par rapport au placebo) étaient : sécheresse de la bouche, nausées, constipation, insomnie, anxiété, diminution de l'appétit.

## **Prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers**

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans les essais cliniques sur la dépression saisonnière en comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (incidence  $\geq 5\%$  et incidence plus élevée avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée qu'avec le placebo) étaient : sécheresse de la bouche, nausées, constipation, flatulences, maux de tête, étourdissements, insomnie, anxiété, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et sinusite.

## **Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement**

### **Trouble dépressif majeur**

Dans les études contrôlées par placebo dans la dépression (411 patients traités avec des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et 412 traités avec un placebo), des événements indésirables ont entraîné l'arrêt de 6 % des patients traités par des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et 3 % des patients traités par placebo. Tous les événements défavorables menant à la cessation de comprimés de la libération prolongée d'hydrochlorure bupropion se sont produits avec une incidence de moins de 1%.

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

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, 9 % des patients traités par des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et 5 % des patients traités par placebo ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables dans ces essais qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez au moins 1 % des patients traités par des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et à un taux numériquement supérieur au taux du placebo étaient l'insomnie (2 % contre < 1 %) et les maux de tête (1 % contre <1%).

## **Études prospectives dans les essais sur les troubles dépressifs majeurs pour évaluer les événements indésirables liés aux médicaments sur la fonction sexuelle**

En utilisant des protocoles identiques, les études AK130926 et AK130927 ont défini le dysfonctionnement de l'orgasme comme critère de jugement principal, en plus du score HAMD-17. Les études ont comparé les effets des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, d'un placebo et d'un ISRS représentatif en tant que contrôle positif, dans un échantillon de sujets déprimés ayant une fonction orgasmique normale au départ. Le dysfonctionnement de l'orgasme, tel que défini par la présence d'un retard de l'orgasme, d'un échec de l'orgasme ou des deux, était basé sur un entretien avec l'investigateur aux 0, 2, 4, 6 et 8 semaines k points dans l'étude.

Dans chacune des deux études, AK130926 et AK130927, le pourcentage de sujets présentant un dysfonctionnement de l'orgasme dans les groupes comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (16 % et 13 %) n'était pas significativement différent de celui des groupes placebo (8 % et 11 %). Statistiquement, ces taux observés dans les groupes placebo et les groupes comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée étaient significativement

inférieurs à ceux des groupes témoins positifs ISRS (29 % et 32 %).

## 8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et évaluer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

### Trouble dépressif majeur

Le tableau 2 énumère les événements indésirables apparus au cours du traitement qui se sont produits à une incidence de 1 % ou plus dans les essais contrôlés par placebo et étaient plus fréquents dans le groupe comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée que dans le groupe placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés à l'aide de MedDRA. (Les événements indésirables liés au traitement et liés à la fonction sexuelle ont été évalués à l'aide de mesures de résultats spécifiques dans deux études contrôlées par placebo - voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

**Tableau 2 : Incidence des événements indésirables survenus pendant le traitement dans les études contrôlées par placebo sur les troubles dépressifs majeurs (résultats regroupés)**

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

<b>Investigations</b>		
Perte de poids	8 (2%)	1 (<1%)
Augmentation de la fréquence cardiaque	6 (1%)	0
<b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b>		
Baisse de l'appétit	19 (5%)	14 (3%)
<b>Troubles musculosquelettiques</b>		
Myalgie	10 (2%)	7 (2%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	32 (8%)	15 (4%)
Tremblements	17 (4%)	4 (<1%)
Dysgueusie	12 (3%)	2 (<1%)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	40 (10%)	17 (4%)
Irritabilité	17 (4%)	16 (4%)
Anxiété	21 (5%)	8 (2%)
Agitation	11 (3%)	8 (2%)
Insomnie d'endormissement	5 (1%)	4 (<1%)
Insomnie du milieu de la nuit	5 (1%)	3 (<1%)
Attaques de panique	5 (1%)	1 (<1%)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et Médiastinal</b>		
Toux	10 (2%)	6 (1%)
<b>Tissus cutanés et sous-cutanés</b>		
Rash	11 (3%)	5 (1%)
Hyperhidrose	9 (2%)	5 (1%)
Prurit	6 (1%)	5 (1%)
<b>Troubles asculaires</b>		
Bouffées de chaleur	5 (1%)	2 (<1%)
Hypertension	5 (1%)	3 (<1%)

### Prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure

Le tableau 3 énumère les événements indésirables apparus au cours du traitement qui se sont produits à une incidence de 1 % ou plus dans les essais contrôlés par placebo et étaient plus fréquents dans le groupe comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée que dans le groupe placebo.

### Tableau 3 : Incidence des événements indésirables survenus pendant le traitement dans la prévention des épisodes saisonniers de dépression majeure Études contrôlées par placebo (résultats regroupés)

<b>Système organique / Terme privilégié</b>	<b>Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (n = 511) (%)</b>	<b>Placebo (n = 537) (%)</b>
<b>Troubles de l'oreille</b> Acouphène	18 (3 %)	3 (<1%)
<b>Troubles oculaires</b> Vision trouble	7 (1%)	3 (<1%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> Bouche sèche Nausées Constipation Flatulences Douleur abdominale Maux de dents	137 (26%) 68 (13%) 47 (9%) 30 (6%) 11 (2%) 8 (1%)	79 (15%) 39 (8%) 10 (2%) 17 (3%) 2 (<1%) 5 (<1%)
<b>Troubles généraux</b> Sentiment d'agitation Soif Douleur thoracique	17 (3%) 6 (1%) 6 (1%)	8 (2%) 3 (<1%) 2 (<1%)
<b>Infections et infestations</b> Nasopharyngite Infections des voies respiratoires supérieures Sinusite Infections des voies urinaires Pharyngite streptococcale	71 (13%) 47 (9%) 27 (5%) 8 (1%) 6 (1%)	62 (12%) 43 (8%) 20 (4%) 5 (<1%) 3 (<1%)
<b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b> Baisse de l'appétit	20 (4%)	6 (1%)
<b>Troubles musculosquelettiques</b> Myalgie Douleur aux extrémités Crampes musculaires	14 (3%) 14 (3%) 7 (1%)	11 (2%) 10 (2%) 1 (<1%)
<b>Troubles du système</b> Céphalées Étourdissements Tremblements Dysgueusie Trouble de la mémoire	182 (34%) 31 (6%) 18 (3%) 8 (1%) 6 (1%)	138 (27%) 23 (5%) 6 (1%) 3 (<1%) 0
<b>Troubles psychiatriques</b> Insomnie Anxiété Insomnie du milieu de la nuit Rêves anormaux Agitation Insomnie d'endormissement Troubles de l'attention	84 (16%) 28 (5%) 12 (2%) 11 (2%) 11 (2%) 11 (2%) 7 (1%)	58 (11%) 22 (4%) 7 (1%) 5 (<1%) 4 (<1%) 3 (<1%) 4 (<1%)
<b>Système reproducteur et sein</b> <b>Troubles</b> Dysménorrhée	11 (2%)	2 (<1%)

<b>Respiratoire, thoracique et médiastinal</b>		
<b>Troubles</b>		
Toux	21 (4%)	16 (3%)
Dyspnée	8 (1%)	2 (<1%)
<b>Tissus cutanés et sous- cutanés</b>		
Rash	14 (3%)	11 (2%)
Acné	8 (1%)	1 (<1%)
Prurit	7 (1%)	4 (<1%)
Urticaire	7 (1%)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	10 (2%)	0
Bouffées de chaleur	7 (1%)	1 (<1%)

En plus des événements mentionnés ci-dessus pour les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, les événements indésirables suivants ont été signalés dans les essais cliniques avec la formulation à libération prolongée de bupropion chez les patients déprimés et chez les fumeurs non déprimés, ainsi que dans les essais cliniques avec la formulation à libération immédiate de bupropion.

### Saisies

Aux doses de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion jusqu'à une dose de 300 mg/jour, l'incidence des crises est d'environ 0,1 % (1/1 000) et augmente à environ 0,4 % (4/1 000) à la dose de 400 mg/ journée. Les données pour le bupropion à libération immédiate ont révélé une incidence de crises d'environ 0,4 % (13 des 3 200 patients suivis prospectivement) chez les patients traités à des doses de 225 à 450 mg/jour. Des données supplémentaires accumulées pour la formulation à libération immédiate de bupropion suggèrent que l'incidence estimée des crises augmente presque décuplé entre 450 et 600 mg/jour. La dose de 600 mg est deux fois la dose adulte de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée. Cette augmentation disproportionnée de l'incidence des crises avec l'augmentation de la dose appelle à la prudence dans le dosage.

### Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement avec d'autres formulations

Dans les études contrôlées par placebo sur la dépression avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (987 patients traités et 385 patients traités avec le placebo), des événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 7 % des patients traités par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et chez 3 % des patients traités par placebo. . Les événements les plus courants conduisant à l'arrêt des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée comprenaient des troubles du système nerveux (2,2 %), principalement l'agitation, l'anxiété et l'insomnie; troubles cutanés (1,9 %), principalement éruptions cutanées, prurit et urticaire; plaintes corporelles générales (1,0%), principalement des maux de tête et des troubles du système digestif (1,0%), principalement des nausées. Deux patients dans les groupes de traitement de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ont arrêté en raison d'hallucinations (auditives ou visuelles). Les taux d'arrêt prématuré en raison d'un événement indésirable étaient liés à la dose dans ces études. Dans une étude ouverte, non contrôlée (traitement aigu et poursuite) portant sur des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, 11 % des patients (361 sur 3100) ont arrêté



le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables ayant conduit à un arrêt prématuré chez 1 % ou plus des patients étaient : maux de tête (1,1 %), nausées (1,0 %) et insomnie (1,0 %). Les événements indésirables ayant conduit à un arrêt prématuré chez 0,5 % à 1 % des patients étaient : anxiété (0,8 %), éruption cutanée (0,8 %), agitation (0,7 %), irritabilité (0,5 %) et étourdissements (0,5 %). Chez les patients (n = 1577) qui sont entrés dans la phase de continuation après 8 semaines de traitement, 6 (0,4 %) ont arrêté en raison d'une alopecie. Étant donné que cette étude n'était pas contrôlée, il n'est pas possible d'évaluer de manière fiable la relation causale entre ces événements et le traitement par des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée.

**Effets indésirables survenant à une incidence de 1 % ou plus chez les patients traités par Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée dans les essais contrôlés par placebo :**

Le tableau 4 énumère les événements indésirables apparus pendant le traitement qui se sont produits à une incidence de 1 % ou plus et étaient plus fréquents que dans le groupe placebo, chez les patients participant aux essais cliniques contrôlés par placebo. Les événements indésirables signalés ont été classés à l'aide d'un dictionnaire basé sur COSTART.

**Tableau 4 - Événements indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des patients dans n'importe quel PUB Groupe SR pour les études 203, 205 et 212**

Système organique / Terme privilégié	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI PBO (n = 385)
<b>Organisme (en général)</b>			
Asthénie	1.8	1.6	1.6
Douleur	1.3	2.4	2.1
Douleur thoracique	1	2.9	0.8
<b>Cardiovasculaire</b>			
Palpitations	2.9	2	1.6
Tachycardie	1.6	0.6	0.5
<b>Troubles de l'oreille</b>			
Acouphène	3.9	5.1	1.8
<b>Troubles oculaires</b>			
Amblyopie	2.9	2.4	1.8
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Douleur abdominale	3.9	3.5	1.6
Constipation	6.5	10.8	6.8
Diarrhée	3.9	5.9	5.7
Sécheresse buccale	13.1	16.5	7
Dyspepsie	4.2	4.7	4.4
Flatulences	1.8	3.1	2.1
Nausées	10.7	12.6	7.5
Vomissements	1.8	3.9	1.6
<b>Infections et infestations</b>			
Syndrome grippal	6.2	2.4	3.1
Infection	4.7	7.5	6.5
<b>Blessures, intoxications et procédures</b>			
<b>Complications</b>			
Blessures accidentelles	1.8	1.8	1.8

<b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b>			
Anorexie	3.1	4.5	1.6
<b>Troubles musculosquelettiques</b>			
Arthralgie	2.6	0.8	0.5
Mal de dos	1.8	4.5	3.1
Crampes aux jambes	1	0.2	0.5
Myalgie	1.6	3.3	2.9
Secousses musculaires	0.8	1	0.3
Douleur au cou	1.3	2	1.3
<b>Troubles du système</b>			
Étourdissement	7.1	8.6	5.5
Dysgueusie	1	1.4	0.3
Céphalées	27.5	26.9	23.4
Hypertonie	1	1.2	0.5
Migraine	0.8	1.4	1
Somnolence	2.6	2.0	2.1
Tremblements	3.1	6.1	0.8
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Agitation	1.6	3.5	1.8
Anxiété	4.5	4.3	3.1
Insomnie	7.9	11.4	6.5
Irritabilité	2.4	3.9	1.6
Réduction de la libido	1	0.6	0.5
Nervosité	4.5	4.1	2.6
<b>Respiratoire, thoracique et médiastinal</b>			
<b>Troubles</b>			
Pharyngite	1.3	2.9	1.8
Rhinite	9.9	6.7	9.6
Sinusite	1.6	2.4	2.1
<b>Tissus cutanés et sous- cutanés</b>			
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
<b>Procédures chirurgicales et médicales</b>			
Stimulation du SNC	0	1.2	0.5
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Infection des voies urinaires	1	1.8	0.3
Pollakiurie	1.3	2.4	1.6
<b>Troubles vasculaires</b>			
Bouffées de chaleur	1.3	1	0.8

### 8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants survenus au cours du traitement ont été signalés avec une incidence de moins de 1 % dans les trois essais cliniques de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion pour la dépression saisonnière et les trois comprimés à libération

prolongée de dépression saisonnière. La mesure dans laquelle ces événements peuvent être associés aux comprimés de la libération prolongée d'hydrochlorure bupropion est inconnue.

Troubles du système sanguin et lymphatique : adénopathie, anémie.

Troubles cardiovasculaires : flutter cardiaque, tachycardie, tachycardie supraventriculaire.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur à l'oreille, mal des transports, vertiges, hyperacousie.

Troubles oculaires : prurit oculaire, conjonctivite, douleur oculaire, sécheresse oculaire, dacryosténose acquise, diminution du larmoiement, augmentation du larmoiement, photophobie, corps flottants du vitré.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, selles fréquentes, douleurs abdominales basses, éructation, gastrite, haleine odorante, gêne épigastrique, hyperchlorhydrie, hypoesthésie buccale, sécheresse des lèvres, pancréatite, distension abdominale, intoxication alimentaire, urgence de défécation, duodéal hémorragie ulcéreuse, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, gingivite, selles peu fréquentes, ulcération buccale, douleur buccale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur, œdème périphérique, asthénie, sensation anormale, sensation de chaleur, syndrome pseudo-grippal, soif, augmentation de l'énergie, faim, malaise, frissons, soupirs respiratoires, augmentation de l'énergie, sensation de froid, troubles de la cicatrisation, articulation au site d'injection douleur, intolérance à la température.

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

Infections et infestations : bronchite, infection fongique, infection de l'oreille, gastro-entérite, vulvovaginite bactérienne, cystite, zona, pharyngite, infection mycotique vulvovaginale, infection de la plaie, infection conjonctivite, carie dentaire, infection par le virus de l'herpès, hordeolum, infection localisée, virale des voies respiratoires supérieures infection, infection des voies respiratoires, rhinite, infection dentaire, laryngite, abcès dentaire, pneumonie, folliculite, gastrite virale, hépatite C, infection de la prostate, tinea pedis, amygdalite.

Blessures, intoxications et complications liées aux procédures : contusion, entorse ligamentaire, élongation musculaire, lacération cutanée, abrasion cutanée, douleur procédurale, blessure aux membres, coup de soleil, surdosage accidentel, morsure d'arthropode, fracture des os du visage, blessure à la bouche, blessure aux tissus mous, fracture du poignet, dos blessure, blessure articulaire, épicondylite, commotion cérébrale, chute, égratignure animale, lacération cutanée, fracture des membres inférieurs.

Investigations : augmentation de la tension artérielle, augmentation du poids, rythme cardiaque irrégulier.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, fringales, augmentation de l'appétit, déshydratation, hypercholestérolémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : tension musculaire, douleur au cou, contractions musculaires, douleur à la mâchoire, raideur musculosquelettique, spasmes musculaires, sensation de lourdeur, tendinite, douleur musculosquelettique thoracique, douleur musculosquelettique, bursite, douleur au flanc, raideur articulaire, gonflement des articulations, faiblesse, ostéoporose, trouble des tendons.

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

Troubles du système nerveux : amnésie, diminution du niveau de conscience, troubles de l'attention, dyslexie, céphalée sinusale, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, migraine, contractions musculaires involontaires, myoclonie, paresthésie, paresthésie orale, parosmie, sédation, céphalée de tension, hyperactivité psychomotrice, somnolence, syndrome du canal carpien, compression nerveuse, troubles sensoriels, hypotonie, sciatique.

Troubles psychiatriques : Agressivité, labilité affective, colère, bruxisme, état confusionnel, pleurs, trouble de dépersonnalisation/déréalisation, humeur dépressive, symptôme dépressif, trouble de l'excitation sexuelle, insomnie terminale, humeur euphorique, sentiment de désespoir, sentiment de dévalorisation, hallucination, auditif hallucination, humeur altérée, sautes d'humeur, nervosité, orgasme anormal, paranoïa, troubles du sommeil, tension, pensées anormales, trichotillomanie, baisse de la libido, cauchemar, agitation, réaction de panique, désorientation, hostilité, hyperactivité psychomotrice, stress, apathie, délire, altération de l'humeur, persévérance, somnambulisme, comportement d'évitement social.

Troubles rénaux et urinaires : Miction impérieuse, douleur urétrale, dysurie, vessie hypertonique, trouble de la miction, polyurie, douleur rénale, incontinence urinaire.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : saignements intermenstruels, menstruations irrégulières, aménorrhée, éruption génitale, syndrome prémenstruel, dysfonction érectile, troubles menstruels, sensibilité mammaire, douleur testiculaire, calcifications mammaires, hypertrophie mammaire, douleur aux mamelons, kyste de l'ovaire, hémorragie vaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, dyspnée, épistaxis, augmentation de la sécrétion des voies respiratoires supérieures, congestion des voies respiratoires, rhinorrhée, troubles des sinus, éternuements, irritation de la gorge, corde vocale trouble, bâillements, douleur des sinus, hyperventilation, ronflement, sécheresse nasale, douleur pleurétique, congestion pulmonaire, respiration sifflante.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, sueurs froides, kyste dermique, peau sèche, tendance accrue aux ecchymoses, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, éruption cutanée érythémateuse, irritation cutanée, urticaire, eczéma, œdème du visage, hypotrichose, prurit, gonflement du visage, œdème péribuccal, dermatite allergique, éruption cutanée prurigineuse, troubles des glandes sébacées.

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, froideur périphérique.

**Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion moins fréquents Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques (< 1 %) Événements observés pendant le développement et l'expérience post-commercialisation du bupropion avec d'autres formulations ou indications**

Des événements indésirables dont les fréquences sont indiquées ci-dessous sont survenus lors d'essais cliniques avec la formulation à libération prolongée de bupropion. Les fréquences représentent la proportion de patients qui ont présenté un événement indésirable lié au traitement à au moins une occasion dans les études contrôlées contre placebo pour la dépression (n = 987) ou le sevrage tabagique (n = 1013), ou les patients qui ont présenté un événement indésirable nécessitant un arrêt de traitement dans une étude de surveillance en ouvert avec des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (n = 3100). Tous les événements indésirables liés au traitement sont inclus, à l'exception de ceux répertoriés dans le tableau 4, des événements répertoriés dans d'autres sections relatives à la sécurité, des événements indésirables regroupés sous les termes COSTART qui sont soit trop généraux, soit excessivement spécifiques pour ne pas être informatifs, ces événements ne sont pas raisonnablement associés à l'utilisation du médicament, et les événements qui n'étaient pas graves et se sont produits chez moins de deux patients.

Les événements d'importance clinique majeure sont décrits dans les [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) sections de l'étiquetage.

Les événements sont en outre classés par système corporel et répertoriés par ordre de fréquence décroissante selon les définitions de fréquence suivantes : Les événements indésirables fréquents sont définis comme ceux qui surviennent chez au moins 1 patient sur 100. Les événements indésirables peu fréquents sont ceux qui surviennent dans 1/100 à 1/1000 patients, tandis que les événements rares sont ceux qui surviennent chez moins de 1/1000 patients.

Des événements indésirables pour lesquels les fréquences ne sont pas fournies sont survenus lors des essais cliniques ou de l'expérience post-commercialisation avec le bupropion. Seuls les événements indésirables non répertoriés précédemment pour le bupropion à libération prolongée sont inclus. La mesure dans laquelle ces événements peuvent être associés aux comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée est inconnue.

Troubles du système sanguin et lymphatique : les ecchymoses étaient rares. On a également observé une anémie, une leucocytose, une leucopénie, une lymphadénopathie, une pancytopénie et une thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : Rare était la syncope. On a également observé un bloc auriculo-ventriculaire complet, des extrasystoles et un infarctus du myocarde.

Troubles endocriniens : On a également observé une hyperglycémie, une hypoglycémie et une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles oculaires : Rares étaient les troubles de l'accommodation et la sécheresse oculaire. On a également observé une diplopie et une mydriase.

Troubles gastro-intestinaux : Peu fréquents : bruxisme, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, hypersécrétion salivaire, ulcérations buccales et stomatite. Rare était l'œdème de la langue. Des colites, des œsophagites, des hémorragies gastro-intestinales, des saignements gingivaux, des perforations intestinales, des pancréatites et des ulcères gastriques ont également été observés.

Troubles généraux : les frissons, l'œdème du visage et la soif étaient peu fréquents. Rare était le malaise. On a également observé une pyrexie.

Troubles hépatobiliaires : Rares étaient les anomalies de la fonction hépatique et la jaunisse. On a également observé des hépatites, des lésions hépatiques

Investigations : Des anomalies de l'électroencéphalogramme ont également été observées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Rares étaient les œdèmes et les œdèmes périphériques. L'hyponatrémie était très rare.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Rares étaient les douleurs thoraciques musculosquelettiques. On a également observé de l'arthrite, une rigidité musculaire/pyrexie, une rhabdomyolyse et une faiblesse musculaire.

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

Troubles psychiatriques : Rares étaient les troubles de dépersonnalisation/déréalisation, la dysphorie, la labilité affective, l'hostilité et les idées suicidaires. Rares étaient la déréalisation et l'hypomanie. Ont également été observés délire, humeur euphorique, hallucinations, augmentation de la libido, manie et paranoïa

Troubles rénaux et urinaires : Une glycosurie a également été observée.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : Peu fréquents étaient la dysfonction érectile et le trouble de la prostate. Des troubles de l'éjaculation, une dyspareunie, une gynécomastie, une ménopause, une érection douloureuse, une salpingite et une infection vaginale ont également été observés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rares ont été les bronchospasmes et la dyspnée. On a également observé une pneumonie et une épistaxis.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Rares étaient les réactions de photosensibilité. Rare était l'éruption maculopapuleuse. On a également observé une alopecie, un hirsutisme, un œdème de Quincke, une dermatite exfoliative, un érythème polymorphe et un syndrome de Stevens-Johnson. Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à la maladie sérique.

Procédures chirurgicales et médicales : Rare était la vasodilatation.

Troubles rénaux et urinaires : Rare était la polyurie. On a également observé une cystite, une dysurie, une incontinence urinaire et une rétention urinaire.

Troubles vasculaires : L'hypotension orthostatique était peu fréquente. On a également observé une hypotension, une hypertension (dans certains cas grave, voir [Cardiovasculaire](#)), une phlébite et une embolie pulmonaire.

### **8.5 Effets indésirables après commercialisation**

En plus des événements mentionnés ci-dessus pour les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, les événements indésirables suivants ont été signalés dans l'expérience post-commercialisation avec la formulation à libération prolongée de bupropion chez les patients déprimés et les fumeurs non déprimés, ainsi que l'expérience du marché avec la formulation à libération immédiate de bupropion.

#### **Dysphémie**

Les rapports de post-commercialisation suggèrent un lien entre la dysphémie et les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée. Les symptômes disparaissent généralement à l'arrêt et peuvent réapparaître lors d'une réexposition. Les patients ayant des antécédents de dysphémie peuvent présenter une exacerbation des symptômes.

#### **Saisies**

Les rapports de post-commercialisation suggèrent que la réintroduction de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients qui ont subi une crise convulsive est associée à un risque de récurrence de la crise dans certains cas. Ainsi, les patients ne doivent pas recommencer le traitement par comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée s'ils ont eu une crise avec l'une des formulations de bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée OU ZYBAN®) (voir [Convulsions](#)).

### **Trouble cutané**

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Les interactions médicamenteuses graves avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée comprennent :

- médicaments concomitants contenant du chlorhydrate de bupropion (p. ex. comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, ZYBAN et CONTRAVE);
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- médicaments contenant de la thioridazine.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) pour plus de détails.

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

Des études in vitro indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (voir [Métabolisme](#)). Par conséquent, il existe un potentiel d'interaction médicamenteuse entre les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et les médicaments qui affectent l'isoenzyme CYP2B6 (par exemple, l'orphénadrine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, la ticlopidine et le clopidogrel). Le métabolite thréohydrobupropion du bupropion ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450. Peu de données systématiques ont été recueillies sur le métabolisme du bupropion après administration concomitante avec d'autres médicaments ou sur l'effet de l'administration concomitante de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée sur le métabolisme d'autres médicaments.

Après administration chronique de bupropion, 100 mg t.i.d. à 8 volontaires masculins en bonne santé pendant 14 jours, il n'y avait aucune preuve d'induction de son propre métabolisme.



Étant donné que le bupropion est largement métabolisé, l'administration concomitante d'autres médicaments peut affecter son activité clinique. En particulier, certains médicaments peuvent induire le métabolisme du bupropion (par exemple, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, ritonavir, éfavirenz).

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

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

Dans l'expérience post-commercialisation, des événements neuropsychiatriques indésirables ou une tolérance à l'alcool réduite ont été rapportés chez des patients qui buvaient de l'alcool pendant le traitement par bupropion. Rarement, des rapports d'issues fatales avec cette combinaison ont été reçus, cependant une relation causale n'a pas été établie. La consommation d'alcool pendant le traitement par bupropion doit être évitée (voir également [Convulsions](#)).

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

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

**Tableau 5 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée**

Nom propre/commun	Source de Preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par le CYP2D6 y compris la plupart des antidépresseurs (ISRS, de nombreux tricycliques), bêta-bloquants, antiarythmiques	CT	<p>↓ Isoenzyme CYP2D6</p> <p>Le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 in vitro. Chez 15 sujets masculins (âgés de 19 à 35 ans) qui étaient des métaboliseurs importants du CYP2D6, des doses quotidiennes de bupropion administrées à raison de 150 mg deux fois par jour, suivies d'une dose unique de 50 mg de désipramine, ont augmenté la Cmax, l'ASC et le t1/2 de désipramine par une moyenne d'environ deux, cinq et deux fois, respectivement. L'effet était présent pendant au moins 7 jours après la dernière dose de bupropion.</p>	Un traitement concomitant avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 doit être initié à la dose inférieure de la plage de doses du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, la nécessité de diminuer la dose du médicament d'origine doit être envisagée, en particulier pour les médicaments à index thérapeutique étroit.
Tamoxifène (un pro-médicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6)	T	↓ efficacité du Tamoxifène	L'administration concomitante de tamoxifène avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que le bupropion peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'un métabolite actif primaire (endoxifène), ce qui peut entraîner une réduction de l'efficacité du tamoxifène. Le bupropion ne doit pas être utilisé en association avec le tamoxifène et d'autres options de traitement doivent être envisagées ( voir <a href="#">Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)</a> ).
Citalopram	CT	↑ Cmax et ASC du citalopram	<p>une étude croisée de 3 périodes à traitement séquentiel chez 30 volontaires sains), le bupropion a augmenté la Cmax et l'ASC du citalopram de 30 % et 40% respectivement. Le citalopram n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique du bupropion</p>

Ritonavir/Lopinavir / Éfavirenz	CT	<p>↓ bupropion ASC 20 - 80 %  bupropion ASC 55%</p> <p>Dans une étude séquentielle ouverte en deux phases portant sur 64 volontaires sains, le ritonavir (100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou le ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg deux fois par jour ont réduit l'exposition au bupropion (150 - 300 mg par jour) et ses principaux métabolites de manière dose-dépendante d'environ 20 à 80 %. De même, l'éfavirenz 600 mg une fois par jour pendant deux semaines a réduit l'exposition d'une dose orale unique de 150 mg de bupropion d'environ 55 % chez 13 volontaires sains (âgés de 18 - 55 ans).</p>	<p>Les patients recevant du ritonavir, du lopinavir ou de l'éfavirenz avec du bupropion peuvent avoir besoin d'augmenter les doses de bupropion, mais la dose quotidienne maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Les effets du bupropion sur les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir/lopinavir et de l'éfavirenz n'ont pas été étudiés.</p>
Contre-indication de la coadministration de thioridazine	T	<p>↓ inhibition du métabolisme de la thioridazine</p>	<p>L'antipsychotique thioridazine administré seul produit un allongement de l'intervalle QTc qui est associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe ainsi qu'à la mort subite. Comme cet effet semble lié à la dose, on s'attend à ce qu'une inhibition du métabolisme de la thioridazine augmente ce risque. Selon une étude menée in vivo, les médicaments qui inhibent le CYP2D6 élèveraient la concentration plasmatique de la thioridazine. Par conséquent, l'usage concomitant de la thioridazine et TARO-BUPROPION XL est contre-indiqué (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p>
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	<p>↑ toxicité aiguë du bupropion</p>	<p>Des études effectuées sur les animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par un IMAO, la phénelzine (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p>

Cimétidine	CT	↑ ASC combinée thréohydro et érythrobupropion (16 %) et Cmax (32 %)	Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés lors d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après administration orale de deux comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération retardée comprimés à 150 mg, avec et sans 800 mg de cimétidine. Une dose unique de cimétidine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques estimatifs d'une dose unique de bupropion ou d'hydroxybupropion, et n'a causé qu'une augmentation faible mais statistiquement significative de l'ASC (16 %) et de la Cmax (32 %) du thréohydro- et de l'érythrobupropion associés.
Lamotrigine	CT	↑ 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. En outre, elle a été associée à une augmentation de seulement 15 % de l'ASC du métabolite de la lamotrigine (glucuronide de lamotrigine), pourcentage jugé non significatif sur le plan clinique. L'effet de la lamotrigine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion
Lévodopa et amantadine	CT	↑ incidence des effets indésirables neuropsychiatriques	Des données cliniques limitées permettent de penser qu'il existe une plus forte incidence d'effets neuropsychiques indésirables, tels que la confusion, l'agitation et le délire, chez les patients recevant du bupropion conjointement avec de la lévodopa ou de l'amantadine. Des tremblements, de l'ataxie et des étourdissements ont aussi été signalés. L'administration de TARO-BUPROPION XL des patients prenant déjà de la lévodopa ou de l'amantadine doit s'effectuer avec prudence, une faible dose étant utilisée au départ puis augmentée graduellement.

Clopidogrel et ticlopidine	CT	<p>↑ concentrations plasmatiques de bupropion et ↓ concentrations d'hydroxybupropion</p> <p>L'aire moyenne sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) de l'hydroxybupropion a été réduite de 52 % par le clopidogrel et de 84 % par la ticlopidine. L'ASC du bupropion a été augmentée de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec la ticlopidine.</p>	<p>On a démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent l'hydroxylation du bupropion catalysée par le 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 (voir <a href="#">Convulsions</a>). Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie du bupropion chez les patients prenant du clopidogrel ou de la ticlopidine.</p>
Digoxine	CT	<p>↓ digoxine ASC<sub>0-24h</sub> et augmente la clairance rénale</p> <p>Un rapport clinique suggère que lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) diminue l'ASC<sub>0-24h</sub> de la digoxine de 1,6 fois et augmente la clairance rénale de 1,8 fois chez les volontaires sains.</p>	<p>L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut réduire les taux de digoxine. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'administration concomitante de TARO-BUPROPION XL et de digoxine est nécessaire.</p>

De médicaments qui prédisposent aux crises convulsives	T		On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante des comprimés de TARO-BUPROPION XL et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex., antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes systémiques, etc.) (voir <a href="#">Convulsions</a> ). On aura recours à de faibles doses initiales et à une augmentation graduelle de la dose, le cas échéant.
Autres médicaments agissant sur le SNC	T		Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante des TARO-BUPROPION XL et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été évalué systématiquement. Par conséquent, la coadministration de TARO-BUPROPION XL et de ces médicaments doit être envisagée avec prudence.
Interaction avec la nicotine par voie transdermique	CT		(voir <a href="#">Cardiovasculaire</a> )
ISRS/SNRI	C	↑ Sérotonine	Risque accru de toxicité sérotoninergique (voir <a href="#">Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique</a> )

Légende : C = Étude de cas ; CT = essai clinique ; T = Théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions de Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée avec les aliments n'ont pas été établies.

## 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions de Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions de Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mécanisme d'action

Les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée sont un antidépresseur atypique de la classe des aminocétones avec de légères propriétés d'activation du SNC. Il n'a aucun lien chimique avec les agents tricycliques, tétracycliques, ISRS ou autres antidépresseurs connus. Sa structure ressemble beaucoup à celle du diéthylpropion. Il est apparenté aux phényléthylamines.

Le mécanisme de l'activité antidépressive du bupropion est inconnu mais semble être médié par des mécanismes noradrénergiques (et peut-être dopaminergiques) plutôt que sérotoninergiques. Des études précliniques ont montré que le bupropion bloque la recapture de la noradrénaline (NE) et de la dopamine (DA). Son principal métabolite (hydroxybupropion), qui chez l'homme est présent à des taux sanguins 10 à 20 fois plus élevés que le bupropion, bloque uniquement la recapture de la NA.

Comme avec d'autres antidépresseurs, le bupropion et l'hydroxybupropion réduisent les taux de décharge des neurones NA dans le locus coeruleus. Cet effet dépend des réserves présynaptiques de NE et peut être bloqué par des antagonistes  $\alpha$ -adrénergiques. Les propriétés légèrement stimulantes du bupropion semblent être dues à sa faible inhibition de l'absorption de la dopamine (DA). Cet effet se produit à des doses supérieures à celles nécessaires à l'activité antidépressive. Le médicament n'a aucun effet pharmacologiquement pertinent sur la sérotonine (5-HT).

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

## 10.2 Pharmacodynamique

In vitro, le bupropion et ses principaux métabolites n'avaient pratiquement aucune affinité pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, dopaminergiques, GABA, benzodiazépine, 5HT1A, glycine et adénosine, et n'inhibaient que faiblement les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans le cerveau de rat,  $\alpha$ 2-adrénergiques, 5HT2 et muscariniques. récepteurs cholinergiques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites n'ont pas inhibé l'activité de la MAO-A ou de la MAO-B. Le bupropion et ses principaux métabolites n'avaient pas d'affinité significative pour le système de transport 5HT.

Grand i.v. les doses de bupropion n'ont eu aucun effet indésirable durable sur le système cardiovasculaire des chiens (13-50 mg/kg cumulés) et des chats (18,5 mg/kg). Des diminutions transitoires (< 10 min) significatives et dose-dépendantes de la pression artérielle moyenne et du débit cardiaque avec des effets variables sur la fréquence cardiaque ont été observées après les injections en bolus IV ; les effets étaient beaucoup plus importants après l'administration d'un bolus qu'après des doses perfusées équivalentes. Les effets étaient très probablement liés aux taux plasmatiques élevés transitoires (environ 10 fois plus élevés que les taux plasmatiques

thérapeutiques chez l'homme et les taux plasmatiques associés à l'antidépresseur de souris DE50) et à l'activité de type anesthésique local. À tous les niveaux de dose étudiés, les effets sur l'ECG étaient entièrement liés à la fréquence cardiaque ; il n'y a eu aucun changement dans les intervalles PR, QRS ou QTC. Aucune arythmie n'a été observée.

L'administration orale de doses élevées n'a pas produit d'effets cardiovasculaires délétères chez les chiens conscients (25 mg/kg) et les rats normotendus (25-50 mg/kg). Des effets dépendants de la dose faibles et transitoires sur les réponses pressives à la NA exogène et à la tyramine ont été observés chez des chiens anesthésiés; le bupropion était environ 10 fois plus faible que l'imipramine à cet égard. Le composé manquait essentiellement d'actions sympathomimétiques chez les chiens et les chats.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Le bupropion n'a pas été administré par voie intraveineuse à l'homme; par conséquent, la biodisponibilité absolue des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les humains n'a pas été déterminée. Dans les études sur le rat et le chien, la biodisponibilité du bupropion variait de 5 % à 20 %. Après administration orale de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales de bupropion sont atteintes en 3 heures. Dans deux études à dose unique (150 mg), les valeurs moyennes de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) étaient de 91 et 143 ng/mL. À l'état d'équilibre, la  $C_{max}$  moyenne après une dose de 150 mg toutes les 12 heures était de 136 ng/mL.

Dans une étude à dose unique, la nourriture a augmenté la  $C_{max}$  du bupropion de 11 % et le degré d'absorption tel que défini par l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) de 17 %. Le temps moyen jusqu'à la concentration maximale ( $T_{max}$ ) a été prolongé de 1 heure. Cet effet était sans signification clinique.

#### **Distribution**

Des tests in vitro montrent que le bupropion est lié à 84 % aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations allant jusqu'à 200 mcg/mL. Le degré de liaison aux protéines de l'hydroxybupropion est similaire à celui du bupropion, tandis que le degré de liaison aux protéines du métabolite thréohydrobupropion est environ la moitié de celui observé avec le bupropion. Le volume de distribution ( $V_{ss}/F$ ) estimé à partir d'une dose unique de 150 mg administrée à 17 sujets est de 1 950 L (20 % CV).

#### **Métabolisme**

Le bupropion est largement métabolisé chez l'homme. Il existe trois métabolites actifs : l'hydroxybupropion et les isomères d' amino-alcools thréohydrobupropion et



érythrohydrobupropion, qui sont formés par hydroxylation du groupe tert-butyle du bupropion et/ou réduction du groupe carbonyle. L'oxydation de la chaîne latérale du bupropion entraîne la formation d'un conjugué glycine d'acide méta-chlorobenzoïque, qui est ensuite excrété en tant que principal métabolite urinaire. Dans les tests précliniques utilisés pour prédire l'activité antidépressive, il a été observé que l'hydroxybupropion est comparable en puissance au bupropion, tandis que les autres métabolites sont de moitié à un dixième aussi puissants. Cela peut avoir une importance clinique car les concentrations plasmatiques des métabolites sont plus élevées que celles du bupropion.

Les résultats *in vitro* indiquent que la biotransformation du bupropion en hydroxybupropion est catalysée principalement par le CYP2B6 et, dans une bien moindre mesure, par les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. Des taux détectables d'hydroxybupropion ne sont pas observés avec les isoenzymes CYP1A1 et CYP2D6. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne sont pas impliquées dans la formation du thréohydrobupropion. Après une dose unique de 150 mg de bupropion chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales d'hydroxybupropion surviennent environ 6 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales d'hydroxybupropion sont environ 10 fois supérieures aux concentrations maximales de la molécule mère à l'état d'équilibre. L'ASC de l'hydroxybupropion à l'état d'équilibre est environ 17 fois plus élevée que celle du bupropion. Les délais d'obtention des concentrations maximales des métabolites érythrohydrobupropion et thréohydrobupropion sont similaires à ceux de l'hydroxybupropion, et les AUC à l'état d'équilibre sont respectivement de 1,5 et 7 fois celles du bupropion.

Étant donné que le bupropion est largement métabolisé, il existe un potentiel d'interactions médicamenteuses, en particulier avec les agents métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par le CYP2D6, il existe un risque d'interactions médicamenteuses lorsque le bupropion est co-administré avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (voir [Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 \(CYP2D6\)](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Élimination

Dans deux études à dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F) moyenne ( $\pm$  % CV) du bupropion était de 135 ( $\pm$  20 %) et de 209 L/h ( $\pm$  21 %). Après l'administration chronique de 150 mg de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 34), la Cl/F moyenne à l'état d'équilibre était de 160 L/h ( $\pm$  23 %). La demi-vie d'élimination moyenne du bupropion (estimée à partir d'une série d'études) est d'environ 21 heures. Les estimations des demi-vies des métabolites déterminées à partir d'une étude à doses multiples étaient de 20 heures (25 %) pour l'hydroxybupropion, de 37 heures (35 %) pour le thréohydrobupropion et de 33 heures (30 %) pour l'érythrohydrobupropion. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du bupropion et de ses métabolites sont atteintes en 5 et 8 jours,

respectivement. Après administration orale de 200 mg de 14C-bupropion chez l'homme, 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés dans les urines et les fèces, respectivement. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sous forme inchangée n'était que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration chronique de 150 à 300 mg/jour.

### Proportionnalité de la dose

Une étude de biodisponibilité croisée, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique, avec 35 volontaires sains adultes de sexe masculin et féminin a été menée dans des conditions de jeûne pour déterminer la proportionnalité de la dose des deux dosages des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (2x150 mg versus 1x300 mg) . Un résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir de l'étude est fourni dans le tableau suivant le Tableau 6. Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion 150 mg et 300 mg sont proportionnels à la dose par rapport aux taux sanguins.

**Tableau 6 : Proportionnalité de la dose en comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion**

Paramètre	Bupropion 2 x 150 mg versus 1 x 300 mg Moyenne arithmétique (CV %)	
	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 2 x 150 mg	Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 1 x 300 mg
ASCT (ng.h/mL)	1648,85 ± 475,34	1676,61 ± 474,09
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	1702,69 ± 489,30	1728,34 ± 478,43
C <sub>max</sub> (ng/mL)	150,11 ± 7,22	146,88 ± 47,61
T <sub>max</sub> (h)	4,99 ± 0,76	5,20 ± 0,88
T <sub>½</sub> (h)	22,70 ± 7,42	21,84 ± 7,35

### Populations et conditions particulières

On peut s'attendre à ce que des facteurs ou des conditions altérant la capacité métabolique (par exemple, maladie du foie, insuffisance cardiaque congestive, âge, médicaments concomitants, etc.) ou l'élimination influencent le degré et l'étendue de l'accumulation des métabolites actifs du bupropion. L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être affectée par une fonction rénale ou hépatique réduite car ce sont des composés modérément polaires et sont susceptibles de subir un métabolisme ou une conjugaison supplémentaire dans le foie avant l'excrétion urinaire.

- **Pédiatrie** : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique.

- **Gériatrie** : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une exploration des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre à partir de plusieurs études d'efficacité sur la dépression impliquant des patients ayant reçu une dose de 300 à 750 mg/jour, sur un programme trois fois par jour, n'a révélé aucune relation entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique de bupropion. Une étude pharmacocinétique à dose unique a démontré que la disposition du bupropion et de ses métabolites chez les sujets âgés était similaire à celle des sujets plus jeunes. Ces données suggèrent qu'il n'y a pas d'effet important de l'âge sur la concentration de bupropion : cependant, une autre étude pharmacocinétique à dose unique et multiple a suggéré que les personnes âgées courent un risque accru d'accumulation de bupropion et de ses métabolites (voir [7.1.4 Gériatrie](#) et [patients gériatriques ou affaiblis](#)).
- **Origine ethnique** : L'influence de la race (asiatique, noire et caucasienne) sur la pharmacocinétique du bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération immédiate) a été évaluée sur la base des données de dose normalisée regroupées à partir de cinq études sur des volontaires sains. Une comparaison des valeurs des paramètres pharmacocinétiques n'a détecté aucune différence importante dans la race en ce qui concerne l'ASC ( $p = 0,5564$ ) et la  $C_{max}$  ( $p = 0,8184$ ).
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, une chez des sujets atteints d'une maladie alcoolique du foie et une chez des sujets atteints d'une cirrhose hépatique légère à sévère.

La première étude portait sur 8 sujets atteints d'une maladie alcoolique du foie et 8 témoins sains appariés. Alors que les valeurs moyennes de l'AUC n'étaient pas significativement différentes, les valeurs individuelles de l'AUC pour le médicament parent bupropion et le principal métabolite hydroxybupropion étaient plus variables chez les sujets atteints d'une maladie alcoolique du foie et augmentaient d'environ 50 % par rapport à celles des volontaires sains. La demi-vie moyenne du principal métabolite hydroxybupropion était significativement plus longue d'environ 40 % chez les sujets atteints d'une maladie alcoolique du foie que chez les volontaires sains ( $32 \pm 14$  heures contre  $21 \pm 5$  heures, respectivement). Pour toutes les autres valeurs pharmacocinétiques, tant pour la molécule mère que pour les métabolites, il y avait des différences minimales entre les deux groupes.

La deuxième étude a porté sur 17 sujets atteints d'insuffisance hépatique ( $n = 9$  évaluation Child-Pugh légère/grade A ;  $n = 8$  évaluation Child-Pugh sévère/grade C) et 8 témoins sains appariés. Dans le groupe sévère, la valeur moyenne de l'ASC du bupropion a été multipliée par trois par rapport aux valeurs de contrôle, avec une clairance moyenne diminuée proportionnellement. La  $C_{max}$  moyenne et la demi-vie plasmatique ont augmenté d'environ 70 % et 40 % respectivement. Pour les principaux métabolites, l'ASC moyenne a augmenté d'environ 30 % à 50 %, avec une clairance moyenne diminuée proportionnellement. La  $C_{max}$  moyenne était inférieure d'environ 30 % à 70 % et la demi-vie plasmatique moyenne a été multipliée par trois.

Dans le groupe léger, alors que les valeurs moyennes n'étaient pas statistiquement augmentées par rapport à celles des témoins, la variabilité des valeurs pharmacocinétiques était plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque ; un sous-groupe de 1 à 3 sujets (selon le paramètre pharmacocinétique examiné) a montré des valeurs individuelles qui se situaient dans

la plage des sujets sévèrement atteints. Pour les principaux métabolites, les différences entre les groupes dans les paramètres pharmacocinétiques étaient minimales.

Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement doit être instauré à posologie réduite (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [insuffisance hépatique](#)).

- **Effet du tabagisme** : Dans une étude à dose unique, il n'y avait aucune différence significative dans la pharmacocinétique du bupropion ou de ses principaux métabolites chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

## **11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Conserver entre 15°C et 30°C.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction de manipulation particulière n'est nécessaire.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

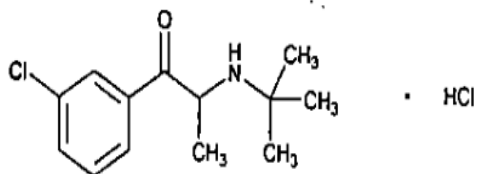
#### Principe actif

Dénomination commune: Chlorhydrate de bupropion

Dénomination chimique: 1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-diméthylethyl)amino]-1-propanone hydrochloride

Formule moléculaire et masse moléculaire:  $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$  276.21 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche. Soluble dans l'eau, dans 0.1N acide chlorhydrique, est dans l'alcool.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Trouble dépressif majeur

**Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le trouble dépressif majeur**

Étudier #	Conception d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude(n)	Âge moyen (gamme)	Genre(H/F)
AK13 0926	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupe parallèle	comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 300-450mg/jour (450 mg pris en deux doses fractionnées – 300 mg le matin, suivi de 150 mg 8 heures plus tard), par voie orale Période de traitement de 8 semaines	135	18-65	59/76
		escitalopram Placebo par voie orale Période de traitement de 8 semaines	132	18-62	56/76

<b>AK13 0927</b>	Répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, à groupe parallèle	comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 300-450mg/jour (450 mg pris en deux doses fractionnées – 300 mg le matin, suivi de 150 mg 8 heures plus tard), par voie orale	141	19-71	56/85
		Escitalopram-10-20 mg/jour, une fois par jour, par voie orale  Placebo Période de traitement de 8 semaines	141	19-73	53/88
<b>AK13 0931</b>	Multicentrique, à groupe par parallèle, à double insu, à répartition aléatoire	comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 300-450 mg/jour (450 mg en dose unique ou fractionnées – 300 mg le matin suivi de 150 mg 8 heures plus tard), par voie orale Période de traitement de 8 semaines	135	20-68	46/89
		Placebo par voie orale  Période de traitement de 8 semaines	139	19-69	43/96

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

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

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le contrôle actif
----------------------------------	---	---

### Études AK130926, AK130927

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

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

#### Étude AK130931

En ce qui concerne le principal critère d'évaluation, les sujets traités par les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ont affiché une amélioration significative par rapport au placebo pour l'ensemble des symptômes dépressifs, mesurée par le changement moyen selon l'inventaire de symptomatologie dépressive rempli par le patient (IDS- SR; LOCF p = 0,018).

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

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

### Prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers

**Tableau 9 - Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur la prévention des épisodes dépressifs majeurs saisonniers**

Essai n <sup>o</sup>	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130930	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu	comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 150 – 300 mg/jour par voie orale traitement de 7 mois	140	42.1 (19 – 71)	35 / 105
		Placebo par voie orale traitement de 7 mois	132	43.0 (22 – 68)	37 / 95



Essai n <sup>o</sup>	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
AK130936	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu	comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 150 – 300 mg/jour par voie orale traitement de 7 mois	156	41.8 (20 – 78)	53 / 103
		Placebo par voie orale traitement de 7 mois	150	42.7 (22 – 78)	46 / 104
100006	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu	comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 150 – 300 mg/jour par voie orale traitement de 7 mois	238	41.2 (19 – 69)	74 / 164
		Placebo par voie orale traitement de 7 mois	226	40.9 (18 – 70)	68 / 158

Les groupes de traitement, ainsi que la population totale (dans les trois études), étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques démographiques. La majorité des sujets dans les groupes de traitement étaient des femmes (70 %), avec un âge moyen de 45 ans.

**Tableau 10 – Résultats des études AK130930 et AK130936 et AK 100006 dans la prévention des Épisodes dépressifs majeurs saisonniers**

Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le contrôle actif
<p>L'efficacité des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée pour prévenir les épisodes saisonniers de dépression majeure a été établie dans trois études contrôlées par placebo, à double insu chez des patients externes adultes ayant des antécédents de dépression majeure à cycle saisonnier durant l'automne et l'hiver (tel que défini par les critères du DSM-IV). Le traitement a été instauré avant l'apparition des symptômes à l'automne (septembre à novembre), puis cessé à la suite d'une réduction de la dose durant 2 semaines dès la première semaine du printemps (quatrième semaine de mars), pour un traitement total d'environ 4 à 6 mois chez la majorité des patients.</p>	<p>Au début de l'étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée à 150 mg une fois par jour durant 1 semaine, suivi d'une augmentation de la dose à 300 mg une fois par jour. Les patients qui selon le chercheur ne pouvaient ou ne pourraient probablement pas tolérer la dose de 300 mg une fois par jour ont continué à prendre 150 mg une fois par jour ou sont revenus à cette dose. Les doses moyennes des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée dans les 3 études étaient de 257 à 280 mg/jour.</p>	<p>Dans les 3 études, le pourcentage de patients sans dépression à la fin du traitement était significativement plus élevé avec des comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée qu'avec le placebo : 81,4 % vs 69,7 %, 87,2 % vs 78,7 % et 84,0 % vs 69,0 % pour les études 1, 2 et 3, respectivement, avec des pourcentages de patients sans dépression dans les 3 études regroupées de 84,3 % vs 72,0 %.</p>

### 14.3 Études de biodisponibilité comparative

#### **À JEUN:**

Un seul comprimé de TARO-BUPROPION XL à 150 mg a été administré à 28 volontaires à jeun en bonne santé afin d'évaluer la bioéquivalence des comprimés de 150 mg à libération prolongée de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL (chlorhydrate de bupropion), produit de référence fabriqué par Valeant Canada, et des comprimés de 150 mg de TARO-BUPROPION XL [Sun Pharma Canada Inc.]. Les résultats provenant des données de 24 sujets sont résumés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Bupropion</b> <b>(1 x 150 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	838,9313 892,6764 (37,77)	802,6331 838,7668 (31,00)	104,10	92,17- 117,58
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)	880,3102 933,6400 (38,96)	845,8498 881,8153 (31,95)	103,65	92,34- 116,35
C <sub>max</sub> (ng/mL)	100,588 106,993 (38,61)	81,834 85,890 (32,43)	121,40	108,25 <sup>§</sup> -136,15 <sup>§</sup>
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (h)	4,667 (3,000 – 7,500)	4,667 (3,000 – 7,500)		
T <sub>1/2</sub> <sup>~</sup> (h)	17,0908 (34,11)	17,6089 (34,38)		

\* Comprimés de TARO-BUPROPION 150 mg XL (Sun Pharma Canada Inc.)

† Comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN<sup>®</sup> XL (chlorhydrate de bupropion) 150 mg (Valeant Canada LP, Canada) a été acheté au Canada.

^ Exprimé uniquement comme médiane (fourchette).

~ Indiqué comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

# Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés.

§: Uniquement à titre d'information.

## **NON À JEUN:**

Un seul comprimé de TARO-BUPROPION XL à 150 mg a été administré à 28 volontaires à jeun en bonne santé afin d'évaluer la bioéquivalence des comprimés de 150 mg à libération prolongée de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL (chlorhydrate de bupropion), produit de référence fabriqué par Valeant Canada, et des comprimés de 150 mg de TARO-BUPROPION XL [Sun Pharma Canada Inc.]. Les résultats provenant des données de 25 sujets sont résumés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Bupropion (1 x 150 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	822,4095 850,0794 (25,23)	834,2225 857,3519 (24,02)	98,37	93,56 - 103,43
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)	859,1448 886,3394 (24,61)	867,7158 891,0593 (23,68)	98,83	94,03 – 103,87
C <sub>max</sub> (ng /mL)	82,884 84,754 (21,62)	84,495 87,220 (25,71)	97,64	91,55 <sup>§</sup> - 104,14 <sup>§</sup>
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (h)	7,667 (4,500 – 10,500)	5,500 (4,000 –10,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>~</sup> (h)	16,6914 (43,12)	14,7486 (47,65)		

\* Comprimés de TARO-BUPROPION 150 mg XL (Sun Pharma Canada Inc.)

† Comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN<sup>®</sup> XL (chlorhydrate de bupropion) 150 mg (Valeant Canada LP, Canada) a été acheté au Canada.

^ Exprimé uniquement comme médiane (fourchette).

~ Indiqué comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

# Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés.

§: Uniquement à titre d'information.

## À JEUN:

Un seul comprimé de TARO-BUPROPION XL à 300 mg a été administré à 30 volontaires à jeun en bonne santé afin d'évaluer la bioéquivalence des comprimés de 300 mg à libération prolongée de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL (chlorhydrate de bupropion), produit de référence fabriqué par Valeant Canada, et des comprimés de 300 mg de TARO-BUPROPION XL [Sun Pharma Canada Inc.]. Les résultats provenant des données de 28 sujets sont résumés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Bupropion (1 x 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	1564,1391 1654,7283 (38,12)	1530,5463 1623,7929 (38,55)	102,19	91,39- 114,27
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)	1613,5708 1701,4163 (36,68)	1572,2998 1663,7447 (37,54)	102,62	92,04 – 114,42
C <sub>max</sub> (ng /mL)	168,538 180,751 (39,97)	170,580 180,789 (37,22)	98,80	88,28 <sup>§</sup> -110,57 <sup>§</sup>
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (h)	5,667 (3,000 – 12,000)	4,667 (3,500 – 8,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>~</sup> (h)	19,5682 (26,65)	17,0433 (30,74)		

\* Comprimés de TARO-BUPROPION 300 mg XL (Sun Pharma Canada Inc.)

† Comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN<sup>®</sup> XL (chlorhydrate de bupropion) 300 mg (Valeant Canada LP, Canada) a été acheté au Canada.

^ Exprimé uniquement comme médiane (fourchette).

~ Indiqué comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

# Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés.

§: Uniquement à titre d'information.

## **NON À JEUN:**

Un seul comprimé de TARO-BUPROPION XL à 300 mg a été administré à 30 volontaires à jeun en bonne santé afin d'évaluer la bioéquivalence des comprimés de 300 mg à libération prolongée de WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL (chlorhydrate de bupropion), produit de référence fabriqué par Valeant Canada, et des comprimés de 300 mg de TARO-BUPROPION XL [Sun Phama Canada Inc.]. Les résultats provenant des données de 26 sujets sont résumés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Bupropion (1 x 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	1952,1541, 1982,4171 (18,03)	2025,9801, 2057,5932 (18,40)	96,80	91,68- 102,21
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)	1999,8443, 2029,0140 (17,48)	2072,9933, 2104,7871 (18,27)	96,88	91,86- 102,17
C <sub>max</sub> (ng /mL)	154,731, 162,407 (31,49)	184,260, 188,683 (22,69)	83,74	75,91 <sup>§</sup> - 92,38 <sup>§</sup>
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (h)	9,509 (4,500 – 13,000)	6,333 (4,000 – 11,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>~</sup> (h)	19,6476 (26,57)	20,9706 (20,65)		

\* Comprimés de TARO-BUPROPION 300 mg XL (Sun Pharma Canada Inc.)

† Comprimés à libération prolongée WELLBUTRIN<sup>®</sup> XL (chlorhydrate de bupropion) 300 mg (Valeant Canada LP, Canada) a été acheté au Canada.

^ Exprimé uniquement comme médiane (fourchette).

~ Indiqué comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement.

# Calcul basé en fonction d'une estimation des moindres carrés.

§: Uniquement à titre d'information.

## **15 MICROBIOLOGIE**

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Trois études de toxicité aiguë (DL50) ont été menées chez la souris et le rat à des doses allant de 175 à 700 mg/kg. La DL50 variait de 263 mg/kg chez les rats mâles Long-Evans à 636 mg/kg chez les souris femelles CD-1. Les signes cliniques comprenaient des convulsions, une ataxie, une perte du réflexe de redressement, une respiration difficile, une prostration, une salivation et un ptosis.

Cinq études de toxicité à doses répétées ont été réalisées chez le rat. Dans une étude de toxicité orale de 14 jours chez le rat, une augmentation réversible liée à la dose du poids absolu et relatif du foie (environ 5 à 30 %) a été observée chez les mâles et les femelles de tous les groupes traités à la fin du traitement. Les doses utilisées dans cette étude étaient de 0, 100, 200 et 300 mg/kg/jour. Ces augmentations du poids du foie étaient liées à la production d'enzymes microsomiales. Aucun autre changement lié au traitement n'a été trouvé. Dans une étude de 90 jours, une irritabilité et une incontinence urinaire liées à la dose ont été observées. Une augmentation liée à la dose du poids du foie 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 coloration jaune du pelage autour de la région anogénitale a été observée. D'autres constatations étaient une matière brune sèche autour du nez ou de la bouche et de l'humidité autour de la bouche, en particulier peu de temps après l'administration. Aucun effet lié au composé sur le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie ou l'analyse d'urine n'a été observé. Aucun résultat pathologique brut lié au composé n'a été noté. Des augmentations statistiquement significatives du poids moyen du foie et des reins dans tous les groupes traités et une légère augmentation des pigments ferreux positifs dans la rate des mâles à 100 mg/kg/jour ont été notées.

Lors d'études à doses répétées chez des chiens d'une durée allant jusqu'à cinquante semaines, une augmentation de la salivation, des vomissements et une sécheresse du nez et/ou de la bouche ont été occasionnellement observées. En général, des tremblements corporels et une faiblesse ont également été observés à 150 mg/kg/jour. La fréquence d'apparition, liée à la dose, d'une diminution légère à modérée de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes totaux a été notée à la plupart des intervalles d'analyse. Une augmentation légère à modérée de la rétention SGPT et SGOT, de la phosphatase alcaline et de la BSP a été notée chez certains chiens.

Chez les rats recevant de fortes doses de bupropion de façon chronique, il y a eu une augmentation de l'incidence des nodules hyperplasiques hépatiques et de l'hypertrophie hépatocellulaire. Chez les chiens recevant de fortes doses de bupropion de manière chronique,

divers changements histologiques ont été observés dans le foie et des tests de laboratoire suggérant une légère lésion hépatocellulaire ont été notés.

Une augmentation du poids du foie avec hypertrophie associée chez le rat et le chien est couramment observée dans les essais biologiques à vie avec des doses élevées de médicaments qui sont des inducteurs d'enzymes microsomales. Une telle induction enzymatique a été notée chez les animaux mais pas chez les humains recevant du bupropion. De plus, les données humaines disponibles n'indiquent pas de toxicité hépatique associée au bupropion à libération immédiate ou à libération prolongée.

### **Cancérogénicité**

Des études de cancérogénicité à vie ont été réalisées chez le rat et la souris à des doses allant jusqu'à 300 et 150 mg/kg/jour de bupropion, respectivement. Ces doses sont approximativement dix et deux fois la dose humaine maximale recommandée (MRHD), respectivement, sur une base mg/m<sup>2</sup>. Dans l'étude chez le rat, il y a eu une augmentation des lésions nodulaires prolifératives du foie à des doses de 100 à 300 mg/kg/jour; des doses plus faibles n'ont pas été testées. La question de savoir si de telles lésions peuvent ou non être des précurseurs de néoplasmes du foie n'est actuellement pas résolue.

Des lésions hépatiques similaires n'ont pas été observées dans l'étude sur la souris, et aucune augmentation des tumeurs malignes du foie et d'autres organes n'a été observée dans les deux études.

Le bupropion a produit une réponse positive limite (2 à 3 fois le taux de mutation témoin) dans deux des cinq souches du test de mutagenicité bactérienne d'Ames et une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une des trois études cytogénétiques in vivo sur la moelle osseuse de rat. La pertinence de ces résultats dans l'estimation du risque d'exposition humaine à des doses thérapeutiques est inconnue.

### **Toxicologie du développement**

Une étude de reproduction et de fertilité sur deux générations chez des rats Long Evans recevant 100, 200, 300 mg/kg de bupropion par jour par gavage n'a révélé aucun effet lié au traitement ou au composé observé sur les performances d'accouplement ou de fertilité. Aucun effet lié au composé n'a été observé sur la capacité de reproduction, la fertilité, les anomalies anatomiques macroscopiques, la mort fœtale ou la survie et la croissance des petits pendant la lactation. Chez les femelles de la génération F1, aucun effet lié au composé n'a été observé sur la lactation, le poids corporel au moment du sacrifice, les performances de reproduction et les résultats post-mortem. De même, aucun résultat lié au composé n'a été observé dans l'état clinique, les performances de reproduction ou l'autopsie des mâles F1. Dans la génération F2, aucun effet lié



au composé n'a été observé sur le rapport mâle/femelle des petits, la survie ou le poids corporel. Aucun effet lié au composé n'a été observé à l'autopsie.

Des études de tératologie ont été réalisées à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg chez le rat et à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg chez le lapin (environ 7 to 11 et 7 fois la DMRH, respectivement, en mg/m<sup>2</sup>) et n'ont révélé aucun signe de danger pour le fœtus dû au bupropion.

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT À L'APPUI**

1. <sup>Pr</sup>WELLBUTRIN® XL (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, 150 mg et 300 mg), numéro de contrôle de la présentation 261533, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc., 12 juillet 2022.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

### LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrTARO-BUPROPION XL

Comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-BUPROPION XL** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur **TARO-BUPROPION XL**.

#### Mises en garde et précautions importantes

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

- Lorsque vous commencez à prendre TARO-BUPROPION XL ou lorsque votre dose est ajustée, il se peut que vous vous sentiez moins bien au lieu de vous sentir mieux. Cela peut inclure des sentiments nouveaux ou aggravés d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Il est important que vous et votre professionnel de la santé parliez régulièrement pendant votre traitement de la façon dont vous vous sentez.
- Vous trouverez peut-être utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes déprimé. Demandez-leur de lire cette brochure. Vous pouvez leur demander de vous dire s'ils :
  - pensez que votre dépression s'aggrave, ou
  - s'inquiètent des changements dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si votre comportement change, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre votre médicament car il faut du temps à TARO-BUPROPION XL pour agir.
- Si vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer ou à tuer d'autres personnes à tout moment, informez-en votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Une observation attentive par un professionnel de santé est nécessaire dans cette situation.

#### À quoi sert TARO-BUPROPION XL?

TARO-BUPROPION XL est utilisé chez les adultes pour

- soulager les symptômes de la dépression (sentiment de tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, sensation de fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables) ; ou
- prévenir les épisodes dépressifs récurrents en automne et en hiver (maladie dépressive majeure avec un schéma saisonnier automne-hiver).

## **Comment agit TARO-BUPROPION XL ?**

TARO-BUPROPION XL appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs. On pense que le TARO-BUPROPION XL bloque la recapture de substances chimiques dans le cerveau appelées noradrénaline et dopamine. Cela aide à soulager vos symptômes de dépression.

## **Quels sont les ingrédients du TARO-BUPROPION XL?**

Ingrédient médicinaux : Chlorhydrate de bupropion

Ingrédients non médicinaux : Éthylcellulose, béhénate de glycéryle, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, lactose monohydraté, dispersion de copolymère d'acide méthylacrylique, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, glaçage à la gomme laque, dioxyde de silicium, acide stéarique et citrate de triéthyle.

## **TARO-BUPROPION XL se présente sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à 150 mg et 300 mg une fois par jour

### **N'utilisez pas TARO-BUPROPION XL si:**

- vous êtes allergique aux bupropion ou à l'un des autres ingrédients contenus dans Comprimés TARO-BUPROPION XL
- vous prenez d'autres médicaments contenant chlorhydrate de du bupropion tels que les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, ZYBAN® ou CONTRAVE®
- vous avez ou avez eu un trouble de l'alimentation tel que :
  - boulimie (hyperphagie boulimique et vomissements pour ne pas prendre de poids) ;
  - anorexie (manger très peu).
- vous êtes un gros buveur, avez récemment arrêté de boire de l'alcool et avez des symptômes de sevrage.
- vous avez soudainement arrêté de prendre des benzodiazépines ou d'autres sédatifs (médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil) et vous présentez des symptômes de sevrage.
- vous prenez ou avez pris récemment au cours des 14 derniers jours des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tels que la phénelzine, le moclobémide et la tranlycypromine.
- vous prenez ou avez pris récemment au cours des 14 derniers jours de la thioridazine (un médicament antipsychotique généralement utilisé pour traiter la schizophrénie et la psychose).

**Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-BUPROPION XL. Parlez de tout problème de santé ou de tout problème que vous pourriez avoir, y compris si vous :**

- présentent un risque plus élevé de convulsions. Cela inclut si vous :
- vous prenez d'autres médicaments contenant du bupropion, tels que les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, ZYBAN® et CONTRAVE®.
- avez déjà eu des crises ou des crises dans le passé.
- avez subi une grave blessure à la tête.

- avez ou avez eu une tumeur au cerveau ou à la moelle épinière.
- avez des problèmes de foie.
- êtes accro aux opioïdes, à la cocaïne ou à d'autres drogues qui stimulent votre système nerveux central.
- buvez excessivement de l'alcool. Il est préférable de ne pas boire d'alcool du tout. Si vous buvez beaucoup d'alcool et arrêtez soudainement, vous pouvez augmenter votre risque d'avoir une crise. Assurez-vous de discuter de votre consommation d'alcool avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre TARO-BUPROPION XL.
- souffrez de diabète et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour contrôler votre glycémie.
- prenez d'autres médicaments qui peuvent augmenter votre risque d'avoir une crise, tels que :
  - les médicaments utilisés pour traiter la dépression ou d'autres troubles mentaux (par exemple, les agents sérotoninergiques) ;
  - les médicaments utilisés pour traiter les symptômes psychotiques ;
  - les médicaments utilisés pour traiter le paludisme ;
  - le lithium, un médicament utilisé pour traiter les troubles bipolaires ;
  - l'amantadine, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson ;
  - la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires ;
  - les stéroïdes, qui sont des médicaments utilisés pour traiter l'inflammation ;
  - certains antibiotiques (ex : quinolones) ;
  - stimulants en vente libre (par exemple, diphenhydramine, dextrométhorphan ou pseudoéphédrine); ou
  - aides diététiques.
- avez un trouble bipolaire.
- utilisez des timbres à la nicotine pour vous aider à arrêter de fumer.
- avez récemment eu une crise cardiaque ou avez une maladie cardiaque.
- vous prenez du tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein.
- avez 65 ans ou plus.
- vous prenez des médicaments connus pour abaisser le taux de sodium dans votre sang (par exemple, des diurétiques thiazidiques, un type de « pilule pour l'eau »).
- avez des problèmes rénaux.
- avez ou avez eu un trouble de la parole où vous bégayez ou bégayez (dysphémie). La prise de TARO-BUPROPION XL peut provoquer la réapparition ou l'aggravation de vos troubles de la parole.

**Autres avertissements à connaître :**

**TARO-BUPROPION XL peut causer des effets secondaires graves, notamment :**

- **Convulsions (crises) :** Votre risque de convulsions augmente lorsque vous prenez TARO-BUPROPION XL, en particulier :
  - si votre dose de TARO-BUPROPION XL augmente;

- si vous ne prenez pas TARO-BUPROPION XL tel que prescrit;
- si vous prenez certains médicaments en même temps ;
- si vous présentez déjà un risque de convulsions plus élevé que d'habitude.
- **Glaucome à angle fermé** (douleur oculaire causée par une pression accrue dans les yeux)
- **Troubles hépatiques** : Cela comprend l'hépatite (inflammation du foie) et la jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux).
- **Réactions allergiques sévères** :
  - TARO-BUPROPION XL peut provoquer une réaction allergique. Les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, de l'urticaire, un gonflement du visage ou de la gorge, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, des difficultés respiratoires, des réactions cutanées sévères, des douleurs thoraciques ou de la fièvre.
  - Si vous avez une réaction allergique pendant que vous prenez TARO-BUPROPION XL, vos symptômes pourraient ne pas disparaître même après avoir cessé de le prendre.
- **Hallucinations, délires, paranoïa** (sentir ou croire des choses qui n'existent pas).
- **Manie** : Les antidépresseurs, comme TARO-BUPROPION XL, peuvent déclencher des épisodes maniaques chez les patients atteints de trouble bipolaire pendant l'état dépressif de leur maladie ou de psychose chez d'autres patients sensibles.
- **Hypertension (pression artérielle élevée)** : Votre professionnel de la santé peut surveiller votre tension artérielle, surtout si vous utilisez des timbres à la nicotine pendant que vous prenez TARO-BUPROPION XL.
- **Hyponatrémie** (faible teneur en sodium dans le sang).
- **Toxicité sérotoninergique (également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique)** : TARO-BUPROPION XL peut causer une toxicité sérotoninergique, une maladie rare mais potentiellement mortelle. Cela peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre système digestif. Il est plus susceptible de développer une toxicité sérotoninergique lorsque vous commencez à prendre TARO-BUPROPION XL ou lorsque votre dose est augmentée. Cela peut également se produire si vous prenez TARO-BUPROPION XL avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes de toxicité de la sérotonine comprennent :

- fièvre, sueurs, frissons, diarrhée, nausées, vomissements,
  - tremblements musculaires, secousses, contractions ou raideurs, réflexes hyperactifs, perte de coordination, bouffées vasomotrices,
  - rythme cardiaque rapide, modifications de la pression artérielle,
  - confusion, agitation, agitation, hallucinations, changements d'humeur, inconscience, anxiété et coma.
- **Réactions cutanées sévères** : TARO-BUPROPION XL peut causer des réactions cutanées sérieuses. Cela inclut le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et érythème polymorphe. Arrêtez de prendre WELLBUTRIN XL et contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous avez :
    - Une éruption cutanée sévère.

- Desquamation de la peau.
  - Cloques autour de la bouche, des yeux ou des organes génitaux.
  - Démangeaison.
  - Douleur thoracique.
  - Enflure.
  - Essoufflement.
  - Douleur
- **Lupus érythémateux disséminé (LED) et lupus érythémateux cutané (LEC) :**  
TARO-BUPROPION XL a été associé à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes chez les patients sensibles au LED et à l'ECL. Ce sont des maladies auto-immunes où le système immunitaire de votre corps attaque vos propres tissus et organes. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des éruptions cutanées principalement sur le visage, de la fatigue, des douleurs articulaires, un gonflement des articulations, des douleurs musculaires, des éruptions cutanées, de l'enflure, de la fièvre, des nausées ou une perte d'appétit.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour plus d'informations sur ces effets secondaires graves et sur d'autres.

**Alcool :** TARO-BUPROPION XL abaisse votre tolérance à l'alcool. Cela signifie que vous pouvez ressentir les effets de l'alcool lorsque vous consommez moins d'alcool que d'habitude. La consommation d'alcool pendant que vous prenez TARO-BUPROPION XL peut augmenter votre risque de convulsions et de réactions allergiques. Il est préférable de ne pas boire d'alcool du tout pendant le traitement par TARO-BUPROPION XL pour éviter les effets secondaires.

**Mauvais usage :** TARO-BUPROPION XL est destiné à un usage oral seulement. La prise de TARO-BUPROPION XL par toute autre voie peut entraîner des convulsions, une surdose ou même la mort.

### **Conduite et utilisation de machines :**

TARO-BUPROPION XL peut altérer votre capacité à effectuer des tâches nécessitant du jugement, de la réflexion ou des habiletés motrices. Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que vous ne savez pas comment TARO-BUPROPION XL vous affecte.

### **Grossesse:**

Si vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé déterminera si TARO-BUPROPION XL vous convient. Ils discuteront également des risques de malformations congénitales et de complications après la naissance si vous prenez TARO-BUPROPION XL pendant la grossesse.

Si TARO-BUPROPION XL vous a été prescrit pendant la grossesse, soyez prête à consulter immédiatement un médecin pour votre nouveau-né s'il :

- ont de la difficulté à respirer ou à s'alimenter;
- avez une raideur musculaire ou des muscles souples (comme une poupée de chiffon);
- avez des convulsions (crises);

- tremblent (énervement) ;
- pleurent constamment.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant que vous prenez TARO-BUPROPION XL. Il est très important que vous n'arrêtiez pas de prendre TARO-BUPROPION XL sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

**Allaitement** : TARO-BUPROPION XL passe dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé allaité. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous devez prendre TARO-BUPROPION XL ou allaiter. Vous ne devriez pas faire les deux.

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

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Les interactions médicamenteuses graves avec TARO-BUPROPION XL comprennent :

- médicaments contenant du chlorhydrate de bupropion (p. ex. comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, ZYBAN® et CONTRAVE®);
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pris au cours des 14 derniers jours, qui sont utilisés pour traiter la dépression (par exemple, phénelzine, moclobémide et tranylcypromine);
- les médicaments contenant de la thioridazine pris au cours des 14 derniers jours, qui sont généralement utilisés pour traiter la schizophrénie et la psychose.

Ne prenez pas TARO-BUPROPION XL si vous prenez l'un de ces médicaments. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.

**Les produits suivants peuvent interagir avec TARO-BUPROPION XL :**

- les médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres maladies mentales, tels que le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine, la nortriptyline, l'imipramine, la désipramine, la fluoxétine, la sertraline, l'halopéridol ou la rispéridone.
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, tels que la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine.
- médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions, tels que la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital.
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer, tels que le cyclophosphamide ou l'ifosfamide.
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, tels que le ritonavir, le lopinavir ou l'éfavirenz.
- les bêta-bloquants, qui sont utilisés pour abaisser votre tension artérielle. Cela inclut le

métoprolol, le bisoprolol ou le carvedilol.

- les médicaments utilisés pour réguler votre rythme cardiaque, tels que la propafénone ou le flécaïnide.
- les médicaments utilisés pour réduire les caillots sanguins, tels que la ticlopidine ou le clopidogrel.
- timbres à la nicotine, qui sont utilisés pour vous aider à arrêter de fumer.
- le tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein.
- la digoxine, un médicament utilisé pour traiter diverses affections cardiaques.
- la théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires.
- le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- les stéroïdes, qui sont utilisés pour traiter l'inflammation, comme la prednisone.
- breuvages alcoolisés.

#### **Comment prendre TARO-BUPROPION XL :**

- Les comprimés à libération prolongée de TARO-BUPROPION XL ne doivent pas être confondus avec d'autres formulations de bupropion.
- Prenez TARO-BUPROPION XL en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Il doit être pris une fois par jour à la même heure chaque jour, généralement le matin. Si vous avez des problèmes avec votre routine de dosage, contactez votre professionnel de la santé.
- TARO-BUPROPION XL doit être pris par voie orale. Avalez votre comprimé TARO-BUPROPION XL entier, avec des liquides. Ne pas diviser, mâcher ou écraser les comprimés.
- N'augmentez **jamais** la dose de TARO-BUPROPION XL à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- Les effets de votre médicament peuvent ne pas être perceptibles au cours des premiers jours de traitement, et l'amélioration peut prendre plusieurs semaines. Si vous craignez que votre médicament ne fonctionne pas :
- continuez de prendre votre médicament car il faut du temps à TARO-BUPROPION XL pour agir, et
- discutez-en avec votre professionnel de la santé.
- Vous devriez parler à votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre vos médicaments par vous-même. Vous pourriez ressentir des effets secondaires indésirables si vous arrêtez soudainement de prendre TARO-BUPROPION XL.

#### **Dose habituelle :**

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient compte tenu de votre état.
- La dose habituelle chez l'adulte est d'un comprimé à 150 mg **une fois** par jour, généralement pris le matin.
- Votre dose peut être augmentée à un comprimé à 300 mg une fois par jour après 1 semaine.
- La dose cible habituelle chez l'adulte est d'un comprimé à 300 mg une fois par jour.

#### **Surdosage :**



- Les symptômes d'un surdosage comprennent :
  - somnolence ;
  - évanouissement;
  - arrêt respiratoire (arrêts respiratoires) ;
  - amnésie (perte de mémoire) ;
  - saisies ;
  - rythme cardiaque irrégulier, pouvant mettre la vie en danger ;
  - syndrome sérotoninergique, qui est une maladie grave pouvant mettre la vie en danger.
- Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre pour plus de détails.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de TARO-BUPROPION XL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même s'il n'y a aucun symptôme.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez ou manquez une dose de TARO-BUPROPION XL, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. **Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.**

#### **Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-BUPROPION XL?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant TARO-BUPROPION XL. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

#### **Les effets secondaires de TARO-BUPROPION XL peuvent inclure :**

- **Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)
  - constipation,
  - bouche sèche,
  - mal de tête,
  - l'insomnie (un trouble du sommeil qui rend difficile l'endormissement),
  - bourdonnements d'oreilles.
- **Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
  - rêves anormaux,
  - acné,
  - nez bouché ou bouché,
  - perte de poids,
  - se sentir nerveux,
  - flatulences,
  - bouffée de chaleur,
  - perte de mémoire,
  - spasmes musculaires,

- règles douloureuses ou crampes menstruelles,
- crise de panique,
- tremblements,
- le goût est altéré,
- assoiffé,
- tremblement.

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêter prendre de la drogue et obtenir immédiat aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Saisies (crises)</b> : perte de conscience avec des secousses incontrôlables.			√
<b>Lupus érythémateux disséminé (LED) et Lupus érythémateux cutané (LEC)</b> éruption cutanée rougeâtre principalement sur le visage qui peut s'accompagner de fatigue, de douleur ou d'enflure des articulations, de douleurs musculaires, de fièvre, de nausées ou de perte d'appétit.		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Agression</b>		√	
<b>Glaucome à angle fermé</b> (douleur oculaire causée par une pression accrue dans les yeux) : vision floue, halos autour des lumières, douleur et rougeur oculaires, nausées et vomissements ou maux de tête sévères.			√
<b>Hallucinations, délires ou paranoïa</b> (ressentir ou croire quelque chose qui n'est pas là)		√	
<b>Hypertension</b> (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements,	√		

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêter prendre de la drogue et obtenir immédiat aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
évanouissement, douleur ou pression thoracique, gonflement des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques.			
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires, muscles endoloris, raides ou non coordonnés, convulsions ou coma.		√	
<b>Incapacité d'uriner</b>		√	
<b>Troubles hépatiques</b> (y compris hépatite et jaunisse) : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit ou démangeaisons.		√	
<b>Manie</b> : humeur élevée ou irritable, parler vite, prendre plus de risques, avoir besoin de moins de sommeil ou s'emballer.		√	
<b>Émotionnel nouveau ou aggravé ou Problèmes de comportement</b> 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.		√	
<b>Pensées de mort ou de suicide</b> : pensées ou actions sur le fait de se blesser ou de se tuer ou de tuer d'autres personnes.			√
<b>Mauvais contrôle de la glycémie</b>	√		

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêter prendre de la drogue et obtenir immédiat aide médicale
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Toxicité sérotoninergique (également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) :</b> sensation d'agitation ou d'agitation, bouffées vasomotrices, contractions musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, température corporelle élevée (supérieure à 38 °C) ou muscles rigides.			√
<b>Réactions allergiques graves :</b> éruption cutanée rouge et grumeleuse ou boursouflée, gonflement du visage ou de la gorge, difficulté à respirer, collapsus, évanouissement, douleurs musculaires ou articulaires sévères.			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, informez-en votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux. Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Espace de rangement:**

- Conservez TARO-BUPROPION XL entre 15 °C et 30 °C.
- Gardez le récipient bien fermé.
- Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre TARO-BUPROPION XL, veuillez rapporter tout médicament restant à votre pharmacien.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**Si vous souhaitez plus d'informations sur TARO-BUPROPION XL :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/base-de-donnees-produits-medicaments.html>); ou en appelant le fabricant Sun Pharma Canada Inc., au 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par  
Sun Pharma Canada Inc.  
Brampton, ON  
L6T 1C1

Date de révision : 5 décembre 2022

Toutes les marques sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.