

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bupropion Teva 150 mg comprimés à libération modifiée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 mg de chlorhydrate de bupropion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Un comprimé rond, biconvexe, de couleur blanc crème à jaune pâle, d'environ 8,1 mm de diamètre.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Bupropion Teva 150 mg est indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### Adultes

La dose de départ recommandée est de 150 mg, une fois par jour. Les études cliniques n'ont pas établi la dose optimale. Si aucune amélioration n'est observée après 4 semaines de traitement à la dose de 150 mg, la dose pourra être augmentée jusqu'à 300 mg, administrés une fois par jour. Il faut laisser un intervalle d'au moins 24 heures entre les prises.

Le bupropion commence à agir 14 jours après le début du traitement. Comme c'est le cas pour tous les antidépresseurs, il est possible que l'effet antidépresseur complet de bupropion ne se manifeste qu'après plusieurs semaines de traitement.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois, pour s'assurer de l'absence de symptômes.

L'insomnie est un événement indésirable très fréquent, souvent passager, qui peut être réduit en évitant de prendre les comprimés à l'heure du coucher (à condition de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre les prises).

Transfert de patients prenant des comprimés à libération prolongée (SR)

Lorsque l'on transfère un patient des comprimés de bupropion à libération prolongée administrés 2 fois par jour aux comprimés à libération modifiée Bupropion Teva, il faut administrer, si possible, la même dose journalière totale.

#### Population pédiatrique

Bupropion Teva n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité de bupropion chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### Personnes âgées

Les résultats d'efficacité chez la personne âgée sont équivoques. Lors d'une étude clinique, des patients âgés ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir « Adultes »). Une sensibilité plus importante chez certaines personnes âgées ne peut être exclue.

#### Insuffisance hépatique

Le bupropion doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). Compte tenu d'une variabilité plus élevée des paramètres pharmacocinétiques chez les patients en insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg en une prise par jour.

#### Insuffisance rénale

Chez ces patients, la posologie recommandée est de 150 mg par jour en une prise car le bupropion et ses métabolites actifs peuvent s'accumuler davantage chez ce type de patients que chez des patients normaux (voir rubrique 4.4).

### **Mode d'administration**

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés car ceci peut accroître le risque d'effets indésirables, y compris des convulsions.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments.

### **Arrêt du traitement**

Bien qu'aucune réaction (mesurée sous forme d'événement rapporté spontanément au lieu d'échelles de cotation) n'ait été observée à l'arrêt du traitement lors des essais cliniques sur le bupropion, une période de réduction de la dose peut être envisagée. Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines. Un effet de rebond ou des réactions à l'arrêt du traitement ne peuvent donc être exclus.

### **4.3 Contre-indications**

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients prenant d'autres médicaments contenant du bupropion car l'incidence des convulsions est dose-dépendante et afin d'éviter tout surdosage.

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou une affection impliquant la survenue de convulsions.

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients ayant une tumeur connue du système nerveux central.

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients devant subir, à tout moment du traitement, un arrêt brutal d'une consommation d'alcool ou de médicaments connus pour être associés à un risque de convulsions au moment de l'arrêt du traitement (en particulier, benzodiazépines et substances apparentées aux benzodiazépines).

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients souffrant de cirrhose hépatique sévère.

Bupropion Teva est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté un diagnostic de boulimie ou d'anorexie mentale.

L'utilisation concomitante de Bupropion Teva et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Un délai d'au moins 14 jours doit s'écouler entre l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible et le début du traitement par Bupropion Teva. Pour les IMAO réversibles, le respect d'un délai de 24 heures est suffisant.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Convulsions

La dose recommandée de comprimés à libération modifiée de bupropion ne doit pas être dépassée, car le bupropion est associé à un risque dose-dépendant de convulsions. L'incidence globale de convulsions observée au cours des études cliniques réalisées avec des comprimés à libération modifiée de bupropion, était d'environ 0,1 % pour des doses allant jusqu'à 450 mg/jour.

Le risque de convulsions liées à l'utilisation de bupropion est plus élevé chez les patients présentant des facteurs de risque abaissant le seuil épileptogène. Bupropion Teva doit donc s'administrer avec prudence aux patients présentant au moins un facteur prédisposant à un abaissement du seuil épileptogène.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque prédisposant aux convulsions, notamment :

- Administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (p. ex. antipsychotiques, antidépresseurs, anti-malariques, tramadol, théophylline, stéroïdes systémiques, quinolones et antihistaminiques sédatifs)
- Abus d'alcool (voir également rubrique 4.3)
- Antécédents de traumatisme crânien
- Diabète traité par hypoglycémifiants ou insuline
- Utilisation de produits stimulants ou anorexigènes

Le traitement par Bupropion Teva doit être interrompu et n'est pas recommandé chez les patients présentant des convulsions pendant le traitement.

### Interactions (voir rubrique 4.5)

En raison d'interactions pharmacocinétiques, les taux plasmatiques de bupropion ou de ses métabolites peuvent se modifier, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables (p. ex. sécheresse buccale, insomnie, convulsions). La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante de bupropion et de médicaments pouvant induire ou inhiber le métabolisme du bupropion.

Le bupropion inhibe le métabolisme régulé par le cytochrome P4502D6. La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante de médicaments métabolisés par cette enzyme.

La littérature indique que les médicaments inhibiteurs du CYP2D6 peuvent induire une réduction des concentrations d'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène. Si possible, l'utilisation de bupropion, qui est un inhibiteur du CYP2D6, doit donc être évitée pendant le traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).

### Neuropsychiatrie

#### ***Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique***

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne survenir qu'après les premières semaines de traitement ou plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à cette amélioration. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide peut augmenter au stade précoce de la guérison.

On sait que les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, présentent un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent donc être attentivement surveillés pendant le traitement.

Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo évaluant l'administration de médicaments antidépresseurs à des patients adultes souffrant d'affections psychiatriques, a indiqué un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par comparaison au placebo chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Le traitement médicamenteux doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients, en particulier les patients à haut risque, surtout au début du traitement et après les modifications de la dose. Les patients (et les dispensateurs de soins de ces patients) doivent être informés concernant la nécessité d'une surveillance en vue de détecter toute aggravation clinique, un comportement ou des pensées suicidaires et toute modification inhabituelle du comportement. Il faut également leur conseiller de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes surviennent.

Il faut noter que l'apparition de certains symptômes neuropsychiatriques pourrait être associée à la maladie sous-jacente ou au traitement médicamenteux (voir ci-dessous, Symptômes neuropsychiatriques, incluant manie et trouble bipolaire ; voir rubrique 4.8).

Il faut envisager une modification du schéma thérapeutique, y compris un arrêt éventuel du traitement, chez les patients commençant à présenter des idées/un comportement suicidaires, en particulier si ces symptômes sont sévères, si leur apparition est brutale ou s'ils ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient avant le traitement.

### ***Symptômes neuropsychiatriques, incluant manie et trouble bipolaire***

Des symptômes neuropsychiatriques ont été signalés (voir rubrique 4.8). En particulier, une symptomatologie psychotique et maniaque a été observée, principalement chez les patients ayant des antécédents psychiatriques connus. De plus, un épisode dépressif majeur peut être le premier signe d'un trouble bipolaire. On estime généralement (même si ce fait n'a pas été établi au cours d'études cliniques) que le traitement de ce type d'épisode par un antidépresseur en monothérapie peut augmenter le risque de passage en épisode mixte/maniaque chez les patients à risque de trouble bipolaire. Des données cliniques limitées sur l'utilisation de bupropion en association avec des stabilisateurs de l'humeur chez des patients ayant des antécédents de trouble bipolaire, indiquent un taux faible de passage en phase maniaque. Avant d'instaurer un traitement antidépresseur, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage adéquat en vue de déterminer s'ils présentent un risque de trouble bipolaire ; ce dépistage doit comporter une anamnèse psychiatrique détaillée, incluant une exploration des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Les données issues d'études animales indiquent un risque d'abus. Néanmoins, les études réalisées chez l'être humain concernant les tendances à l'abus et la vaste expérience clinique à ce sujet indiquent que le risque d'abus est faible avec le bupropion.

L'expérience clinique acquise avec le bupropion chez des patients recevant une thérapie par électrochocs (ECT) est limitée. La prudence est de rigueur chez les patients recevant simultanément une ECT et un traitement par bupropion.

### Hypersensibilité

Le traitement par Bupropion Teva doit être immédiatement interrompu si les patients présentent des réactions d'hypersensibilité pendant le traitement. Les cliniciens doivent être conscients que les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître après l'arrêt du traitement par Bupropion Teva et ils doivent s'assurer qu'un traitement symptomatique est administré pendant une durée adéquate (au moins une semaine). Les symptômes sont généralement une éruption cutanée, un prurit, une urticaire ou une douleur thoracique, mais des réactions plus sévères peuvent survenir et inclure un angio-œdème, une dyspnée/un bronchospasme, un choc anaphylactique et un érythème polymorphe. Des arthralgies, des myalgies et une fièvre ont également été signalées, associées à une éruption cutanée et à d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, les symptômes s'amélioraient après l'arrêt du traitement par bupropion et l'instauration d'un traitement par antihistaminique ou corticostéroïde, et disparaissaient avec le temps.

### Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportées en association avec le traitement par bupropion.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour détecter toutes réaction cutanée. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le bupropion doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle que SSJ, NET, PEAG ou DRESS avec l'utilisation du bupropion, le traitement ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

### Maladie cardiovasculaire

L'expérience clinique est limitée concernant l'utilisation de bupropion pour traiter la dépression chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. La prudence est de rigueur si on l'utilise chez ces patients. Cependant, le bupropion était généralement bien toléré au cours d'études portant sur l'arrêt du tabagisme chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique (voir rubrique 5.1).

### Tension artérielle

On a constaté que le bupropion n'induit aucune élévation significative de la tension artérielle chez des patients non déprimés ayant une hypertension de stade I. Cependant, en pratique clinique, une hypertension, qui pouvait être sévère dans certains cas (voir rubrique 4.8) et nécessiter un traitement en urgence, a été signalée chez des patients sous bupropion. Ce fait a été observé chez des patients ayant ou non une hypertension préexistante.

Il faut mesurer la tension artérielle à l'état initial au début du traitement, puis en effectuer des mesures ultérieures, en particulier chez les patients ayant une hypertension préexistante. Il faut envisager l'arrêt du traitement par Bupropion Teva si l'on observe une augmentation cliniquement significative de la tension artérielle.

L'utilisation concomitante de bupropion et d'un dispositif transdermique de nicotine peut induire des élévations de la tension artérielle.

### Syndrome de Brugada

Le bupropion peut révéler un syndrome de Brugada, une maladie héréditaire rare du canal sodique cardiaque avec des modifications caractéristiques de l'ECG (bloc de branche droit et élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites), pouvant entraîner un arrêt cardiaque ou une mort subite. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada ou ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Le traitement par des antidépresseurs s'accompagne d'une augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez l'enfant et l'adolescent souffrant d'un trouble dépressif majeur ou d'autres troubles psychiatriques.

#### *Insuffisance hépatique*

Le bupropion est largement métabolisé dans le foie en métabolites actifs qui sont métabolisés à leur tour. Aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique du bupropion n'a été observée entre des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et les volontaires sains ; par contre, les taux plasmatiques de bupropion présentaient une plus grande variabilité interindividuelle. Le bupropion doit donc être utilisé avec prudence chez les patients en insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

Tous les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'effets indésirables (exemple : insomnie, sécheresse buccale, convulsions) qui pourraient révéler des taux élevés du médicament ou de ses métabolites.

### *Insuffisance rénale*

Le bupropion est principalement éliminé dans les urines sous forme de ses métabolites. C'est pourquoi, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le bupropion et ses métabolites actifs risquent de s'accumuler de manière plus importante que chez les patients normaux. Ces patients nécessitent une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables (exemple : insomnie, sécheresse buccale, convulsions) pouvant révéler des taux élevés du médicament ou de ses métabolites (voir rubrique 4.2).

### *Personnes âgées*

Les résultats d'efficacité chez la personne âgée sont équivoques. Lors d'une étude clinique, des patients âgés ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir rubriques 4.2 « Adultes » et 5.2). Une sensibilité plus importante chez certaines personnes âgées ne peut être exclue.

### Interférence avec des tests urinaires

En raison de sa structure chimique similaire à celle de l'amphétamine, le bupropion interfère avec le test utilisé au cours de certains tests urinaires de dépistage rapide de médicaments, ce qui peut induire des résultats faux positifs, en particulier pour les amphétamines. Un résultat positif doit généralement être confirmé par une méthode plus spécifique.

### Voies d'administration inadéquates

Bupropion Teva est exclusivement destiné à une administration par voie orale. L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissout ont été signalées et peuvent mener à une libération rapide, à une absorption plus rapide et à un surdosage potentiel. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été mentionnés lorsque le bupropion était administré par voie intra-nasale ou en injection parentérale.

### Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été rapportés après la commercialisation lorsque le bupropion est co-administré avec un agent sérotoninergique, tel que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (p.ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (p.ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p.ex., hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p.ex., nausées, vomissements, diarrhée). En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Etant donné que les inhibiteurs de la monoamine oxydase A et B stimulent également les voies catécholaminergiques, par un autre mécanisme que le bupropion, l'utilisation concomitante de bupropion et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) car il existe un risque accru d'effets indésirables en cas d'association de ces médicaments. Un délai d'au moins 14 jours doit s'écouler entre l'arrêt du traitement par un IMAO irréversible et l'instauration du traitement par bupropion. Pour les IMAO réversibles, le respect d'un délai de 24 heures est suffisant.

##### Effet du bupropion sur d'autres médicaments

Même s'ils ne sont pas métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, inhibent la voie du CYP2D6. Chez des volontaires sains connus pour être des métaboliseurs rapides pour l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante de bupropion et de désipramine a induit une augmentation importante (2 à 5 fois) des valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC de la désipramine. L'inhibition du CYP2D6 persistait pendant au moins les 7 jours suivant l'administration de la dernière dose de bupropion.

Le traitement concomitant par des médicaments ayant un index thérapeutique étroit et principalement métabolisés par le CYP2D6 doit être instauré à la dose la plus faible de l'intervalle posologique de ces médicaments. Les médicaments concernés sont notamment certains antidépresseurs (p. ex. désipramine, imipramine), antipsychotiques (p. ex. rispéridone, thioridazine), bêtabloquants (p. ex. métoprolol), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et antiarythmiques de type 1C (p. ex. propafénone, flécaïnide). Si l'on ajoute bupropion au schéma thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament de ce type, il faut envisager de réduire la dose de ce médicament. Dans ces situations, le bénéfice escompté du traitement par bupropion doit être soigneusement évalué par rapport aux risques potentiels.

Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été rapportés après la commercialisation lorsque le bupropion est co-administré avec un agent sérotoninergique, tel que les inhibiteurs sélectifs du recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recapture de la sérotonine noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.4).

Les médicaments nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6 pour être efficaces (p. ex. tamoxifène) peuvent avoir une efficacité réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 tels que le bupropion (voir rubrique 4.4).

Même si le citalopram (un ISRS) n'est pas principalement métabolisé par le CYP2D6, au cours d'une étude, l'administration de bupropion a induit une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC du citalopram de respectivement 30 % et 40 %.

L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut induire une diminution des taux de digoxine. Au cours d'une étude comparative croisée réalisée chez des volontaires sains, l'ASC<sub>0-24 h</sub> de la digoxine était réduite et sa clairance rénale était augmentée. Les cliniciens doivent être conscients que les taux de digoxine peuvent augmenter à l'arrêt du traitement par bupropion et que le patient doit faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter une éventuelle toxicité de la digoxine.

##### Effet d'autres médicaments sur le bupropion

Le bupropion est essentiellement métabolisé en son principal métabolite actif, l'hydroxybupropion, par le cytochrome P450 CYP2B6 (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de médicaments pouvant modifier le métabolisme du bupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (p. ex. substrats du CYP2B6 : cyclophosphamide, ifosfamide, et inhibiteurs du CYP2B6 : orphénadrine, ticlopidine, clopidogrel) peut provoquer une augmentation des taux plasmatiques de bupropion et une réduction des taux du métabolite actif hydroxybupropion. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme du bupropion par l'enzyme CYP2B6 et les modifications consécutives du rapport bupropion/hydroxybupropion ne sont pas connues à l'heure actuelle.

Étant donné que le bupropion est largement métabolisé, il est conseillé d'être prudent lorsqu'on l'administre simultanément avec des médicaments connus pour être des inducteurs (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, ritonavir, éfavirenz) ou des inhibiteurs (p. ex. valproate) de son métabolisme, car ils pourraient modifier son efficacité clinique et sa sécurité.

Au cours d'une série d'études réalisées chez des volontaires sains, l'administration de ritonavir (à raison de 100 mg deux fois par jour ou de 600 mg deux fois par jour) ou d'une association de 100 mg de ritonavir et de lopinavir à raison de 400 mg deux fois par jour, a induit une réduction dose-dépendante d'environ 20 à 80 % de l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites (voir rubrique 5.2.). D'une manière similaire, l'administration d'éfavirenz à raison de 600 mg une fois par jour pendant deux semaines a induit une réduction d'environ 55 % de l'exposition au bupropion chez des volontaires sains. Les conséquences cliniques de cette réduction de l'exposition ne sont pas clairement définies mais elles peuvent inclure une diminution de l'efficacité dans le traitement de dépression majeure. Les patients recevant l'un de ces médicaments en association avec le bupropion peuvent nécessiter une augmentation des doses de bupropion mais sans dépasser la dose maximale recommandée.

#### Autres informations relatives aux interactions

L'administration de bupropion aux patients recevant simultanément de la lévodopa ou de l'amantadine doit s'effectuer avec prudence. Des données cliniques limitées indiquent une incidence plus élevée d'effets indésirables (p. ex. nausées, vomissements et effets neuropsychiatriques – voir rubrique 4.8) chez les patients recevant simultanément du bupropion avec de la lévodopa ou de l'amantadine.

Même si les données cliniques n'ont identifié aucune interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, il existe de rares cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance réduite à l'alcool signalés chez des patients ayant bu de l'alcool pendant le traitement par bupropion. La consommation d'alcool doit être réduite au minimum ou évitée pendant le traitement par bupropion.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur l'administration concomitante de bupropion et de benzodiazépines. En se basant sur les voies métaboliques *in vitro*, on ne devrait s'attendre à aucune interaction de ce type. Après l'administration concomitante de bupropion et de diazépam à des volontaires sains, la sédation était moins importante qu'en cas d'administration de diazépam en monothérapie.

Aucune évaluation systématique de l'association de bupropion avec des antidépresseurs (autres que la désipramine et le citalopram), des benzodiazépines (autres que le diazépam) ou des neuroleptiques n'a été réalisée. L'expérience clinique est également limitée avec le millepertuis.

L'utilisation concomitante de bupropion et d'un dispositif transdermique à base de nicotine peut provoquer une élévation de la tension artérielle.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Certaines études épidémiologiques sur l'évolution de grossesses après une exposition maternelle au bupropion pendant le premier trimestre ont indiqué une association avec un risque accru de certaines malformations congénitales cardiovasculaires, spécifiquement des communications interventriculaires et des anomalies de la voie d'éjection du ventricule gauche. Ces résultats ne sont pas observés au cours de toutes les études. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le bupropion ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec le bupropion et qu'aucun autre traitement ne soit envisageable.

### Allaitement

Le bupropion et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec bupropion en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du bupropion sur la fertilité de l'être humain. Une étude de reproduction réalisée chez le rat n'a mis en évidence aucun signe d'altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme tout médicament agissant sur le SNC, le bupropion peut affecter l'aptitude à réaliser des activités qui exigent une capacité de raisonnement ou des fonctions motrices ou cognitives. Les patients doivent donc faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines, jusqu'à ce qu'ils soient relativement certains que bupropion ne nuise pas à leurs performances.

## 4.8 Effets indésirables

La liste suivante fournit des informations sur les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience clinique, classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

|   |                        |   |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquence indéterminée | Anémie, leucopénie et thrombocytopénie  |
| Affections du système immunitaire*                  | Fréquent               | Réactions d'hypersensibilité telles qu'une urticaire  |
|   | Très rare              | Réactions d'hypersensibilité plus sévères, incluant angio-œdème, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique.<br>Des arthralgies, des myalgies et une fièvre ont également été signalées, associées à une éruption cutanée et à d'autres |

|  |                        |  |
|--|------------------------|--|
|  |                        | symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à une maladie sérique.                                      |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition     | Fréquent               | Anorexie   |
|  | Peu fréquent           | Perte de poids   |
|  | Très rare              | Troubles de la glycémie  |
|  | Fréquence indéterminée | Hyponatrémie   |
| Affections psychiatriques                      | Très fréquent          | Insomnie (voir rubrique 4.2)   |
|  | Fréquent               | Agitation, anxiété   |
|  | Peu fréquent           | Dépression (voir rubrique 4.4), confusion  |
|  | Très rare              | Agressivité, hostilité, irritabilité, agitation, hallucinations, rêves anormaux incluant cauchemars, dépersonnalisation, délires, idées paranoïdes |
|  | Fréquence indéterminée | Idées suicidaires et comportement suicidaire***, psychose, dysphémie, attaque de panique   |
| Affections du système nerveux                  | Très fréquent          | Céphalées  |
|  | Fréquent               | Tremblements, étourdissements, troubles du goût  |
|  | Peu fréquent           | Troubles de la concentration   |
|  | Rare                   | Convulsions (voir ci-dessous) **   |
|  | Très rare              | Dystonie, ataxie, parkinsonisme, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, paresthésies, syncope  |
|  | Fréquence indéterminée | Syndrome sérotoninergique****  |
| Affections oculaires                           | Fréquent               | Troubles de la vision  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe       | Fréquent               | Tinnitus   |
| Affections cardiaques                          | Peu fréquent           | Tachycardie  |
|  | Très rare              | Palpitations   |
| Affections vasculaires                         | Fréquent               | Augmentation de la tension artérielle (parfois sévère), bouffées vasomotrices  |
|  | Très rare              | Vasodilatation, hypotension orthostatique  |
| Affections gastro-intestinales                 | Très fréquent          | Sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux incluant nausées et vomissements   |
|  | Fréquent               | Douleur abdominale, constipation   |
| Affections hépatobiliaires                     | Très rare              | Élévation des taux d'enzymes hépatiques, ictère, hépatite  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané* | Fréquent               | Éruption cutanée, prurit, sueurs   |
|  | Très rare              | Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, exacerbation d'un psoriasis, alopecie  |
|  | Fréquence indéterminée | Syndrome de lupus érythémateux disséminé aggravé, lupus érythémateux cutané, pustulose exanthématique aiguë  |

|   |           |  |
|---|-----------|--|
|   |           | généralisée, nécrolyse épidermique toxique<br>syndrome d'hypersensibilité,<br>médicamenteuse avec éosinophilie et<br>symptômes systémiques |
| Affections musculosquelettiques et systémiques          | Très rare | Spasmes musculaires  |
| Affections du rein et des voies urinaires               | Très rare | Fréquence urinaire et/ou rétention urinaire, incontinence urinaire   |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent  | Fièvre, douleur thoracique, asthénie   |

\* L'hypersensibilité peut se manifester sous la forme de réactions cutanées voir « Affections du système immunitaire » et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »

\*\* L'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1 000). Ces convulsions sont le plus souvent des convulsions généralisées tonico-cloniques, un type de convulsions pouvant dans certains cas conduire à une confusion ou à des troubles de mémoire postcritiques (voir rubrique 4.4).

\*\*\* Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été signalés pendant le traitement par bupropion ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

\*\*\*\* Un syndrome sérotoninergique peut survenir à la suite d'une interaction entre le bupropion et un médicament sérotoninergique tel que les inhibiteurs sélectifs du recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet: [www.notifierunefetiindesirable.be](http://www.notifierunefetiindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Surdosage

Une ingestion aiguë de doses dépassant de 10 fois la dose thérapeutique maximale a été rapportée. En plus des effets mentionnés en tant qu'effets indésirables, le surdosage a également induit les symptômes suivants : somnolence, perte de connaissance et/ou modifications de l'électrocardiogramme (ECG) telles que des troubles de conduction (incluant un élargissement du complexe QRS), des arythmies et une tachycardie. Un allongement de l'intervalle QTc a également été signalé mais était généralement associé à un élargissement du complexe QRS et à une augmentation de la fréquence cardiaque. Même si la plupart des patients se sont rétablis sans séquelles, de rares cas de décès liés au bupropion ont été signalés chez des patients ayant ingéré des quantités massives du médicament. Un syndrome sérotoninergique a également été signalé.

#### Traitement :

En cas de surdosage, l'hospitalisation est recommandée. L'ECG et les signes vitaux doivent être surveillés.

Assurer une libération des voies respiratoires, une oxygénation et une ventilation adéquates. L'utilisation de charbon activé est recommandée. Il n'existe aucun antidote spécifique du bupropion. La prise en charge ultérieure doit s'effectuer en fonction de l'évolution clinique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, code ATC : N06 AX12.

### Mécanisme d'action

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son effet sur la recapture des indolamines (sérotonine) est minime. Il n'inhibe pas les monoamines oxydases.

Le mécanisme d'action du bupropion en tant qu'antidépresseur est inconnu. Toutefois, on présume que son action reposerait sur des mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminergiques

### Efficacité clinique

L'effet antidépresseur du bupropion a été étudié au cours d'un programme clinique ayant impliqué un total de 1 155 patients traités par bupropion (en comprimés à libération modifiée) et 1 868 patients traités par bupropion (en comprimés à libération prolongée (SR)), ces patients étant atteints d'un Trouble Dépressif Majeur (TDM). Sept de ces études ont évalué l'efficacité du bupropion (en comprimés à libération modifiée) : 3 ont été réalisées dans l'UE en utilisant des doses allant jusqu'à 300 mg/jour et 4 ont été réalisées aux USA en utilisant un intervalle de doses flexibles allant jusqu'à 450 mg/jour. De plus, 9 études réalisées chez des patients atteints de TDM et traités par bupropion (en comprimés à libération prolongée) sont considérées comme des sources de données établissant la bioéquivalence du bupropion (en comprimés à libération modifiée) (administrés une fois par jour) et du bupropion en comprimés SR (administrés deux fois par jour).

Le bupropion (en comprimés à libération modifiée) a permis d'obtenir des résultats statistiquement supérieurs à ceux obtenus avec le placebo, cette supériorité ayant été mesurée par une amélioration du score total obtenu à l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg) observée au cours d'une des 2 études identiques utilisant des doses comprises entre 150 et 300 mg. Les taux de réponse et de rémission étaient également statistiquement significativement supérieurs avec le bupropion (en comprimés à libération modifiée), par rapport au placebo. Au cours d'une troisième étude réalisée chez des patients âgés, la supériorité statistique par rapport au placebo n'était pas atteinte pour le critère d'évaluation primaire, à savoir la variation moyenne par rapport à l'état initial du score MADRS (selon la méthode LOCF, *Last Observation Carried Forward*, dernière observation rapportée), mais des effets statistiquement significatifs ont été observés au cours d'une analyse secondaire (cas observés).

Un bénéfice significatif a été observé au niveau du critère d'évaluation primaire au cours de 2 des 4 études réalisées aux USA avec le bupropion (en comprimés à libération modifiée) (300-450 mg). Les 2 études ayant obtenu des résultats positifs étaient une étude contrôlée par placebo réalisée chez des patients ayant un TDM et une étude contrôlée par traitement actif réalisée chez des patients atteints d'un TDM.

Au cours d'une étude sur la prévention des rechutes, des patients répondant à un traitement aigu de 8 semaines en ouvert avec le bupropion (en comprimés à libération prolongée) (300 mg/jour) ont été randomisés et répartis dans un groupe bupropion (en comprimés à libération prolongée) ou dans un groupe placebo pendant une période supplémentaire de 44 semaines. Le bupropion (en comprimé à libération prolongée) présentait une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ) pour le critère d'évaluation primaire. Pendant la période de suivi en double aveugle de 44

semaines, l'effet du traitement a été maintenu chez 64% des patients sous le bupropion (en comprimés à libération prolongée) et 48% des patients sous placebo.

### Sécurité clinique

La proportion des malformations congénitales cardiaques observées de manière prospective après une exposition prénatale au bupropion pendant le premier trimestre de la grossesse, consignée dans le Registre international des grossesses, était de 9/675 (1,3 %).

Au cours d'une étude rétrospective, la proportion des malformations congénitales ou des malformations cardiovasculaires n'était pas plus élevée parmi plus de mille grossesses exposées au bupropion pendant le premier trimestre, par rapport à la proportion observée avec d'autres antidépresseurs.

Au cours d'une analyse rétrospective utilisant des données de la *National Birth Defects Prevention Study*, une association statistiquement significative a été observée entre la survenue d'une malformation au niveau de la voie d'éjection du ventricule gauche chez le nourrisson et l'utilisation maternelle autodéclarée de bupropion au début de la grossesse. Aucune association n'a été observée entre l'utilisation maternelle de bupropion et tout autre type d'anomalie cardiaque ou de malformations cardiaques de toutes catégories.

Une analyse plus approfondie des données de la *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study* n'a mis en évidence aucune augmentation statistiquement significative des malformations au niveau de la voie d'éjection du ventricule gauche en cas d'utilisation maternelle de bupropion. Néanmoins, une association statistiquement significative a été observée pour les communications interventriculaires après l'utilisation de bupropion seul pendant le premier trimestre de la grossesse.

Au cours d'une étude réalisée chez des volontaires sains, aucun effet cliniquement significatif des comprimés à libération modifiée de bupropion (450 mg/jour) n'a été observé sur l'intervalle QTcF, par rapport au placebo, après 14 jours d'administration pour atteindre l'état d'équilibre.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Chez des volontaires sains, après l'administration orale de 300 mg de chlorhydrate de bupropion une fois par jour, en comprimés à libération modifiée, des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) d'environ 160 ng/ml sont atteintes après environ 5 heures. A l'état d'équilibre, les valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC de l'hydroxybupropion sont respectivement environ 3 et 14 fois supérieures à celles du bupropion. A l'état d'équilibre, la  $C_{max}$  du thréohydrobupropion est similaire à celle du bupropion et la valeur d'ASC est environ 5 fois plus élevée que celle du bupropion, alors que les concentrations plasmatiques de l'érythrohydrobupropion sont comparables à celles du bupropion. Les concentrations plasmatiques maximales de l'hydroxybupropion sont atteintes après 7 heures alors que celles du thréohydrobupropion et de l'érythrohydrobupropion sont atteintes après 8 heures. Les valeurs d'ASC et de  $C_{max}$  du bupropion et de ses métabolites actifs hydroxybupropion et thréohydrobupropion augmentent d'une manière proportionnelle à la dose, pour une gamme de doses comprises entre 50 et 200 mg après l'administration de doses uniques et pour une gamme de doses comprises entre 300 à 450 mg/jour après une administration chronique.

On ignore la biodisponibilité absolue du bupropion ; néanmoins, les données sur l'excrétion urinaire indiquent qu'au moins 87 % de la dose de bupropion est absorbée.

La prise simultanée d'aliments n'influence pas de manière significative l'absorption du bupropion en comprimés à libération modifiée.

### Distribution

Le bupropion est largement distribué, avec un volume de distribution apparent d'environ 2000 litres.

Le bupropion, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion se lient de manière modérée aux protéines plasmatiques (taux de liaison respectifs de 84 %, 77 % et 42 %).

Le bupropion et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. Les études réalisées chez l'animal indiquent que le bupropion et ses métabolites actifs traversent la barrière hématoencéphalique et le placenta. Des études de tomographie par émission de positrons réalisées chez des volontaires sains indiquent que le bupropion pénètre dans le SNC et se lie au transporteur de la recapture de la dopamine au niveau du striatum (environ 25 % pour une dose de 150 mg administrée deux fois par jour).

### Biotransformation

Le bupropion est largement métabolisé chez l'être humain. Trois métabolites pharmacologiquement actifs ont été identifiés dans le plasma : l'hydroxybupropion et les isomères amino-alcools, le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ces métabolites peuvent avoir une importance clinique car leurs concentrations plasmatiques sont aussi élevées ou plus élevées que celles du bupropion. Les métabolites actifs sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs (certains d'entre eux ne sont pas complètement identifiés mais pourraient comporter des dérivés conjugués) et excrétés dans l'urine.

Des études *in vitro* indiquent que c'est principalement l'isoenzyme CYP2B6 qui métabolise le bupropion en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 étant moins impliquées. En revanche, la formation de thréohydrobupropion s'effectue par réduction du groupement carbonyle et n'implique pas les isoenzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 4.5). Le potentiel d'inhibition du cytochrome P450 par le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion n'a pas été étudié.

Le bupropion et l'hydroxybupropion sont tous deux des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6, avec des valeurs respectives de  $K_i$  de 21 et 13,3  $\mu\text{M}$  (voir rubrique 4.5).

Des études réalisées chez l'animal ont indiqué que le bupropion induisait son propre métabolisme après une administration subchronique. Chez l'être humain, aucune induction enzymatique du bupropion ou de l'hydroxybupropion n'a été mise en évidence chez des volontaires ou des patients recevant les doses recommandées de chlorhydrate de bupropion pendant 10 à 45 jours.

### Élimination

Après l'administration orale de 200 mg de  $^{14}\text{C}$ -bupropion chez l'être humain, respectivement 87 % et 10 % de la dose radioactive se retrouvaient dans l'urine et les selles. La fraction de la dose de bupropion excrétée sous forme inchangée n'était que de 0,5 %, ce qui concorde avec le métabolisme important du bupropion. Moins de 10 % de la dose de  $^{14}\text{C}$ -bupropion se retrouvait dans l'urine sous forme de métabolites actifs.

Après l'administration orale de chlorhydrate de bupropion, la clairance apparente moyenne est d'environ 200 l/h et la demi-vie d'élimination moyenne du bupropion est d'environ 20 heures.

La demi-vie d'élimination de l'hydroxybupropion est d'environ 20 heures. Les demi-vies d'élimination du thréohydrobupropion et de l'érythrohydrobupropion sont plus longues (respectivement 37 et 33 heures) et les valeurs d'ASC à l'état d'équilibre sont respectivement 8 et 1,6 fois supérieures à celle du bupropion. Pour le bupropion et ses métabolites, l'état d'équilibre est atteint en 8 jours.

L'enveloppe insoluble du comprimé à libération modifiée peut rester intacte pendant le transit gastro-intestinal et être éliminée dans les selles.

#### Population de patients spécifiques :

##### *Insuffisance rénale*

L'élimination du bupropion et de ses principaux métabolites actifs peut être réduite chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Des données limitées issues de patients ayant une insuffisance rénale de stade terminal ou une altération modérée à sévère de la fonction rénale indiquent que l'exposition au bupropion et/ou à ses métabolites était plus élevée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

##### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites actifs n'était pas statistiquement significativement différente chez les patients ayant une cirrhose hépatique légère à modérée, par comparaison aux volontaires sains, mais ils présentaient une variabilité interindividuelle plus élevée (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une cirrhose hépatique sévère, les valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC du bupropion étaient considérablement augmentées (différence moyenne d'environ 70 % pour la  $C_{max}$  et valeur 3 fois plus élevée pour l'ASC) et ces valeurs étaient plus variables par rapport aux valeurs observées chez les volontaires sains. La demi-vie moyenne était également plus longue (d'environ 40 %). Pour l'hydroxybupropion, la valeur moyenne de  $C_{max}$  était plus faible (d'environ 70 %), la valeur moyenne de l'ASC tendait à être plus élevée (d'environ 30 %), la valeur médiane de  $T_{max}$  médian était plus élevée (d'environ 20 heures) et les demi-vies moyennes étaient plus longues (environ 4 fois plus élevées) que chez les volontaires sains. Pour le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion, la  $C_{max}$  moyenne tendait à être plus faible (d'environ 30 %), l'ASC moyenne tendait à être plus élevée (d'environ 50 %), le  $T_{max}$  médian était retardé (d'environ 20 heures) et les demi-vies moyennes étaient prolongées (multipliées environ par 2), par rapport aux volontaires sains (voir rubrique 4.3).

##### *Personnes âgées*

Les études de pharmacocinétique chez les personnes âgées ont montré des résultats variables. Dans le cadre d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique de bupropion, il a été observé que les paramètres pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites chez les personnes âgées ne différaient pas de ceux des jeunes adultes. Une autre étude de pharmacocinétique, portant sur l'administration de doses uniques et multiples de bupropion, a montré qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites pourrait survenir dans une plus large mesure chez les personnes âgées. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différences en matière de tolérance, entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité des patients âgés au bupropion n'est pas exclue (voir rubrique 4.4).

### Libération in vitro du bupropion en présence d'alcool

Des tests *in vitro* ont indiqué qu'en présence de concentrations élevées d'alcool (jusqu'à 40 %), la libération de bupropion à partir du comprimé à libération modifiée est plus rapide (jusqu'à 20 % dissous après 2 heures) (voir rubrique 4.5).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat à des expositions similaires à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'être humain (en se basant sur des données systémiques sur l'exposition) n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité, la gestation et le développement du fœtus. Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez des lapins traités par des doses allant jusqu'à 7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain en mg/m<sup>2</sup> (aucune donnée systémique sur l'exposition n'est disponible) n'ont mis en évidence qu'une légère augmentation des anomalies squelettiques (incidence plus élevée d'une anomalie anatomique fréquente de côte surnuméraire et retard d'ossification des phalanges). De plus, à des doses toxiques pour la mère, une diminution du poids fœtal a été signalée chez le lapin.

Au cours des expérimentations animales, l'administration de doses de bupropion plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'être humain, a entre autres induit les symptômes dose-dépendants suivants : ataxie et convulsions chez le rat, faiblesse généralisée, tremblements et vomissements chez le chien et augmentation de la mortalité dans les deux espèces. En raison d'une induction enzymatique observée chez l'animal mais pas chez l'être humain, les expositions systémiques chez l'animal étaient similaires à celles observées chez l'être humain à la dose maximale recommandée.

Au cours des études réalisées chez l'animal, des modifications hépatiques ont été observées mais ces anomalies reflètent l'action d'un inducteur enzymatique hépatique. Aux doses recommandées chez l'être humain, le bupropion n'induit pas son propre métabolisme. Cela indique que les résultats observés au niveau hépatique chez les animaux de laboratoire n'ont qu'une importance limitée pour l'évaluation des risques liés au traitement par bupropion chez l'être humain.

Les données de génotoxicité indiquent que le bupropion est un agent faiblement mutagène pour les bactéries et non mutagène pour les mammifères. Il n'est donc pas génotoxique chez l'être humain. Des études réalisées chez la souris et chez le rat ont confirmé l'absence de carcinogénicité pour ces espèces animales.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Hydroxypropyl cellulose (353-658 mPa) (E463) (contenant du dioxyde de silicium)

Cellulose microcristalline, silicifiée

Acide stéarique (type 50)

Stéarate de magnésium

Eau purifiée

#### Enrobage du comprimé

*Premier enrobage*

Éthylcellulose (E462)

Hydroxypropyl cellulose

Dioxyde de titane (E171)

Citrate de triéthyl (E1505)

*Second enrobage*

Copolymère acide méthacrylique - acrylate d'éthyle

Talc (E553b)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Après la première ouverture : 3 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Le médicament non ouvert ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et l'humidité.

Après première ouverture: à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des flacons en plastique (PEHD), équipés de bouchons de sécurité pour enfants (en PP) et un dessiccant intégré dans le bouchon.

Présentations : flacons de 7, 30 et 90 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE550906

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 02/12/2019

Date de renouvellement de l'autorisation : 07/04/2023

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte: 12/2025.

Date d'approbation du texte : 03/2026.