

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bupropion Teva 300 mg comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 300 mg de chlorhydrate de bupropion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée

Comprimé rond, de couleur blanc crème à jaune pâle, portant l'impression « GS2 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face.

Le diamètre du comprimé est d'environ 9,3 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Bupropion Teva est uniquement disponible en dosage de 300 mg. Pour la dose de 150 mg, veuillez utiliser l'autre produit adéquat disponible sur le marché.

Adultes

La dose initiale recommandée est de 150 mg, à administrer une fois par jour. Aucune dose optimale n'a été déterminée au cours d'études cliniques. En l'absence d'une amélioration après 4 semaines de traitement à la dose de 150 mg, la dose peut être augmentée à 300 mg, à administrer une fois par jour. Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté entre les prises.

On a constaté que le bupropion commence à agir 14 jours après le début du traitement. Comme c'est avec tous les antidépresseurs, il est possible que l'effet antidépresseur complet du bupropion n'apparaisse qu'après plusieurs semaines de traitement.

Les patients atteints de dépression doivent être traités pendant une période suffisamment longue d'au moins 6 mois afin de s'assurer qu'ils soient asymptomatiques.

L'insomnie est un effet indésirable très fréquent et souvent transitoire. Il est possible de la réduire en évitant de prendre les comprimés au moment du coucher (à condition de respecter un délai d'au moins 24 heures entre les prises).

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

L'efficacité est douteuse chez les personnes âgées. Au cours d'une étude clinique, des personnes âgées ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir « Adultes »). L'existence d'une sensibilité plus élevée ne peut être exclue chez certains individus âgés.

Insuffisance hépatique

Bupropion doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

En raison de la variabilité plus élevée des paramètres pharmacocinétiques chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour chez ces patients.

Insuffisance rénale

La dose recommandée chez ces patients est de 150 mg une fois par jour, car l'accumulation du bupropion et de ses métabolites actifs peut être plus importante que la normale chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés ni mâchés car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables, y compris de convulsions.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments.

Arrêt du traitement

Même si aucune réaction (mesurée sous forme de cas spontanément signalés plutôt qu'à l'aide d'échelles d'évaluation) n'a été observée à l'arrêt du traitement au cours d'études cliniques réalisées avec bupropion, une période de réduction progressive de la dose peut être envisagée. Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines et il est impossible d'exclure la survenue d'un effet de rebond ou de réactions liées à l'arrêt du traitement.

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 spécifiques

Population pédiatrique

Le traitement par des antidépresseurs est associé à un risque accru d'idées et de comportement suicidaires chez les enfants et les adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur ou d'autres affections psychiatriques.

Insuffisance hépatique

Le bupropion est largement métabolisé dans le foie en métabolites actifs, qui sont métabolisés à leur tour. Aucune différence statistiquement significative au niveau de la pharmacocinétique du bupropion

n'a été observée entre des patients souffrant d'une cirrhose hépatique légère à modérée et des volontaires sains, mais les taux plasmatiques de bupropion présentait une variabilité interindividuelle plus élevée. Bupropion doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

Tous les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter d'éventuels effets indésirables (p. ex. insomnie, sécheresse buccale, convulsions), qui pourraient indiquer la présence de taux élevés du médicament ou de ses métabolites.

Insuffisance rénale

Le bupropion est principalement excrété dans l'urine sous forme de ses métabolites. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'accumulation de bupropion et de ses métabolites actifs peut donc être plus importante que la normale. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter d'éventuels effets indésirables (p. ex. insomnie, sécheresse buccale, convulsions), qui pourraient indiquer la présence de taux élevés du médicament ou de ses métabolites (voir rubrique 4.2).

Personnes âgées

L'efficacité est douteuse chez les personnes âgées. Au cours d'une étude clinique, des personnes âgées ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir rubrique 4.2 « Adultes » et rubrique 5.2). L'existence d'une sensibilité plus élevée ne peut être exclue chez certains individus âgés.

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., hyperreflexie, 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.

Excipient(s)

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 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 le 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_{0-24 h} 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 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 c'est le cas avec tout médicament agissant sur le SNC, le bupropion peut altérer l'aptitude à réaliser des tâches nécessitant des capacités de jugement ou des capacités motrices et cognitives. Les patients doivent donc faire preuve de prudence et avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, ils doivent s'assurer que le bupropion n'altère pas 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	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles qu'une

immunitaire*		urticaire
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité plus sévères, incluant angio-œdème, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. 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 syndrome d'hypersensibilité, médicamenteuse avec éosinophilie et 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 – Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: 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) exerçant un effet minime sur la recapture des indolamines (sérotonine) et n'inhibant pas la monoamine oxydase.

Le mécanisme d'action du bupropion en tant qu'antidépresseur n'est pas connu, mais on présume que son action est régulée par 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, 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 à libération prolongée (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 s'est maintenu chez 64 % des patients sous bupropion en comprimés à libération prolongée et 48 % des patients recevant le 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 μM (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.

Elimination

Après l'administration orale de 200 mg de ^{14}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}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.

Populations 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 valeur moyenne de C_{max} tendait à être plus faible (d'environ 30 %), la valeur moyenne de l'ASC tendait à être plus élevée (d'environ 50 %), la valeur médiane de T_{max} était plus élevée (d'environ 20 heures) et la demi-vie moyenne était plus longue (environ 2 fois plus élevée) que chez les volontaires sains (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Les études pharmacocinétiques réalisées chez les personnes âgées ont mis en évidence des résultats variables. Une étude réalisée en administration unique a indiqué que la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'était pas différente entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes. Une autre étude pharmacocinétique, réalisée en administration unique et multiple, a indiqué que l'accumulation de bupropion et de ses métabolites peut être plus importante chez les personnes âgées. L'expérience clinique n'a mis en évidence aucune différence au niveau de la tolérance entre les personnes âgées et plus jeunes, mais l'existence d'une sensibilité plus élevée des patients plus âgés ne peut être 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/m² (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

Povidone
Chlorhydrate de cystéine monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Dibéhénate de glycérol
Stéarate de magnésium (E 470b)

Enrobage du comprimé

Premier enrobage :

Ethylcellulose 100 mPas
Povidone
Macrogol

Second enrobage :

Acide méthacrylique – Copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) (contenant du laurylsulfate de sodium et du polysorbate 80)
Silice colloïdale hydratée
Macrogol
Citrate de triéthyle

Encre d'impression (noire)

Gomme laque,
Oxyde de fer noir (E172),
Propylène glycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette : plaquette en OPA/Alu/PVC-Alu contenant 7, 10, 30, 60 et 90 comprimés.
Également disponible en plaquette unidose perforée en OPA/Alu/PVC-Alu contenant 30 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

BE548355

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

Date de première autorisation: 28.10.2019
Date de renouvellement de l'autorisation : 02/02/2023.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2025.
Date d'approbation : 03/2026.