

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bupropion Sandoz 150 mg comprimés à libération modifiée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération modifiée contient 150 mg de chlorhydrate de bupropion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Comprimés blancs à jaune pâle, ronds, biconvexes (diamètre d'environ 7,5 mm), lisses sur les deux faces.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Bupropion Sandoz est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### *Utilisation chez les adultes*

La dose initiale recommandée est de 150 mg, une fois par jour. Les études cliniques réalisées n'ont pas permis de déterminer de dose optimale. Si aucune amélioration n'est observée après 4 semaines de traitement à 150 mg, la posologie pourra être augmentée à 300 mg, une fois par jour. Un intervalle d'au moins 24 heures doit être respecté entre les doses.

Le bupropion commence à agir 14 jours après le début du traitement. Comme avec tous les autres antidépresseurs, l'effet antidépresseur optimal de Bupropion Sandoz peut n'être évident qu'après quelques semaines de traitement.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant suffisamment longtemps – au moins 6 mois – pour s'assurer de l'absence de symptômes.

L'insomnie est un effet indésirable très fréquent, souvent passager. L'insomnie peut être diminuée en évitant de prendre le traitement avant d'aller se coucher (à condition de respecter l'intervalle d'au moins 24 heures entre les doses).

##### *Population pédiatrique*

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

### *Personnes âgées*

L'efficacité du médicament chez les personnes âgées est incertaine. Dans le cadre d'un essai clinique, des personnes âgées ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir « Utilisation chez les adultes »). Une sensibilité plus importante chez les personnes âgées ne peut pas être exclue.

### *Insuffisance hépatique*

Bupropion Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). En raison de la variabilité plus élevée des paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance légère à modérée, la posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg, une fois par jour.

### *Insuffisance rénale*

La posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg, une fois par jour, étant donné que le bupropion et ses métabolites actifs peuvent s'accumuler davantage chez ces patients par rapport aux autres (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Les comprimés de Bupropion Sandoz doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés, étant donné que cela peut accroître le risque d'effets indésirables, y compris le risque de convulsions.

Les comprimés de Bupropion Sandoz peuvent être pris pendant un repas ou non.

### *Interruption du traitement*

Bien qu'aucun symptôme résultant de l'interruption du traitement (mesuré comme effet indésirable spontanément signalé, plutôt qu'au moyen d'échelles d'évaluation) n'ait été observé dans le cadre d'études cliniques réalisées avec Bupropion Sandoz, une période de réduction de la posologie peut être envisagée. Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines. Un effet de rebond ou des symptômes résultant de l'interruption du traitement ne peuvent donc pas être exclus.

## **4.3 Contre-indications**

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au bupropion ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients prenant d'autres médicaments qui contiennent du bupropion, étant donné que l'incidence des convulsions dépend de la dose, et afin d'éviter tout surdosage.

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients souffrant actuellement d'un trouble convulsif ou présentant des antécédents de convulsions.

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients chez lesquels une tumeur du système nerveux central a été diagnostiquée.

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients qui, à tout moment au cours du traitement, font l'objet d'un sevrage alcoolique ou interrompent brusquement la prise de médicaments associés à un risque de développer des convulsions lors du sevrage (notamment les benzodiazépines et les produits semblables aux benzodiazépines).

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

Bupropion Sandoz est contre-indiqué chez les patients souffrant ou ayant souffert par le passé de boulimie ou d'anorexie mentale.

L'utilisation concomitante de Bupropion Sandoz et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Une période d'au moins 14 jours doit être respectée entre l'arrêt d'un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase et l'instauration du traitement par Bupropion Sandoz. Pour les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase, une période de 24 heures est suffisante.

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

##### Convulsions

La posologie recommandée des comprimés à libération modifiée de bupropion ne doit pas être dépassée, étant donné que le bupropion est associé à un risque de convulsions dose-dépendant. L'incidence globale des convulsions observées avec la prise de comprimés à libération modifiée de bupropion, lors d'essais cliniques utilisant des doses jusqu'à 450 mg/jour, était d'environ 0,1 %.

Le risque de convulsions résultant de la prise de Bupropion Sandoz augmente lorsque les patients présentent des facteurs de risque qui les y prédisposent et qui abaissent le seuil épileptogène. C'est pourquoi Bupropion Sandoz doit être administré avec prudence chez les patients présentant un ou plusieurs troubles les prédisposant à une diminution du seuil épileptogène.

Tous les patients doivent être examinés pour identifier de tels facteurs de risque, comme :

- l'administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (ex. : les antipsychotiques, les antidépresseurs, les antipaludéens, le tramadol, la théophylline, les stéroïdes systémiques, les quinolones et les antihistaminiques sédatifs) ;
- l'abus d'alcool (voir également la rubrique 4.3) ;
- des antécédents de traumatisme crânien ;
- un diabète traité avec des médicaments hypoglycémisants ou de l'insuline ;
- l'utilisation de stimulants ou d'anorexigènes.

Bupropion Sandoz doit être interrompu et ne doit pas être repris chez les patients qui présentent des convulsions au cours du traitement.

##### Interactions (voir rubrique 4.5)

Les interactions pharmacocinétiques peuvent modifier les concentrations plasmatiques du bupropion ou de ses métabolites, ce qui peut augmenter la survenue d'effets indésirables (ex. : sécheresse de la bouche, insomnie, convulsions). Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration du bupropion en concomitance avec des médicaments qui induisent ou inhibent le métabolisme du bupropion.

Le bupropion inhibe le métabolisme par le cytochrome P450 2D6. Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque des médicaments métabolisés par cette enzyme sont administrés en concomitance.

Dans la littérature, il a été montré que les médicaments qui inhibent le CYP2D6 peuvent diminuer les concentrations d'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène. Ainsi, l'utilisation du bupropion – un inhibiteur du CYP2D6 – devrait être évitée dans la mesure du possible, lors d'un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).

##### Neuropsychiatrie

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

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements en lien avec le suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission marquée ne survienne. Étant donné que l'amélioration clinique du patient peut ne pas survenir au cours des premières semaines de traitement ou plus, les patients doivent être suivis de près jusqu'à cette

amélioration. De manière générale, l'expérience clinique montre que le risque de comportement suicidaire peut augmenter au début du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents d'événements en lien avec le suicide, ou ceux qui présentent un degré important d'idées suicidaires avant l'instauration du traitement, courent un risque plus important d'avoir des idées suicidaires ou de faire une tentative de suicide. Il est donc important de surveiller étroitement de tels patients au cours du traitement.

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés contre placebo, portant sur l'administration d'antidépresseurs chez les patients adultes souffrant de troubles psychiatriques, a montré un risque accru de comportements suicidaires avec la prise d'antidépresseurs, par rapport à la prise du placebo, chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Les patients, et notamment ceux qui présentent un risque de comportements suicidaires élevé, doivent être étroitement suivis pendant le traitement, surtout en début de traitement et à la suite d'ajustements posologiques. Les patients (et leurs aidants) doivent être conscients de l'importance de détecter une aggravation clinique, un comportement ou des idées suicidaires, ou bien des modifications inhabituelles du comportement. Si de tels symptômes surviennent, il conviendra alors de consulter immédiatement un médecin.

Il faut savoir que l'apparition de certains symptômes neuropsychiatriques peut être associée à l'état pathologique sous-jacent du patient ou au traitement médicamenteux (voir paragraphe « Symptômes neuropsychiatriques, y compris la manie et les troubles bipolaires » ; voir rubrique 4.8).

Il convient d'envisager de modifier le schéma thérapeutique, et éventuellement d'arrêter la prise du médicament, chez les patients qui développent des idées ou des comportements suicidaires, notamment si ces symptômes sont sévères, s'ils surviennent brusquement ou s'ils ne font pas partie des symptômes que le patient présentait avant de suivre ce traitement.

#### *Symptômes neuropsychiatriques, y compris la manie et les troubles bipolaires*

Des symptômes neuropsychiatriques ont été signalés (voir rubrique 4.8). En particulier, une symptomatologie psychotique et maniaque a été observée, principalement chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques connus. De plus, un épisode de dépression majeure peut être le premier signe d'un trouble bipolaire. En général, il est considéré (bien que cela n'ait pas été confirmé dans le cadre d'essais contrôlés) que le traitement d'un tel épisode au moyen d'un antidépresseur administré seul, peut davantage amener cet épisode à se développer en un épisode mixte/maniaque, chez les patients à risque de développer un trouble bipolaire. Des données cliniques limitées sur l'utilisation du bupropion en concomitance avec des stabilisateurs de l'humeur, chez les patients ayant des antécédents de troubles bipolaires, semblent indiquer qu'un état maniaque n'est que rarement déclenché. Avant d'instaurer un traitement à base d'un antidépresseur, les patients doivent être convenablement examinés pour déterminer s'ils sont à risque de développer un trouble bipolaire ; ce type d'examen doit comprendre une anamnèse psychiatrique approfondie, comprenant entre autres les antécédents familiaux du patient en matière de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Les données issues d'études réalisées sur les animaux semblent indiquer une dépendance éventuelle. Toutefois, les études sur le potentiel de dépendance effectuées chez l'homme et l'expérience clinique étendue montrent que le bupropion présente un faible potentiel de dépendance.

L'expérience clinique concernant l'utilisation du bupropion chez les patients recevant une électroconvulsivothérapie (ECT) est limitée. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients recevant une ECT en même temps qu'un traitement par bupropion.

#### Hypersensibilité

Bupropion Sandoz doit être immédiatement interrompu si les patients développent des réactions d'hypersensibilité au cours du traitement. Les médecins devront garder à l'esprit que les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître suite à l'arrêt du traitement par Bupropion Sandoz, et devront s'assurer que le traitement symptomatique est administré pendant suffisamment longtemps (au moins

une semaine). Les symptômes comprennent généralement les suivants : des éruptions cutanées, un prurit, de l'urticaire ou une douleur thoracique. Mais des réactions plus sévères peuvent également survenir, comme les suivantes : un angio-œdème, une dyspnée / un bronchospasme, un choc anaphylactique et un érythème polymorphe. Des cas d'arthralgie et de myalgie, ainsi que de la fièvre ont également été rapportés en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une hypersensibilité retardée (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, les symptômes ont régressé suite à l'arrêt du bupropion et à l'instauration d'un traitement antihistaminique ou corticoïde. Ces symptômes ont disparu avec le temps.

#### Maladies cardiovasculaires

L'expérience clinique disponible, concernant l'utilisation du bupropion pour traiter la dépression de patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, est limitée. Il conviendra alors de faire preuve de prudence si le bupropion est utilisé chez de tels patients. Toutefois, le bupropion a généralement été bien toléré dans le cadre des études portant sur le sevrage tabagique de patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ischémique (voir rubrique 5.1).

#### *Tension artérielle*

Le bupropion n'induit pas d'élévations importantes de la pression artérielle chez les patients non déprimés, qui présentent une hypertension de stade I. Toutefois, dans la pratique clinique, une hypertension – qui, dans certains cas peut être sévère (voir rubrique 4.8) et nécessiter un traitement d'urgence – a été rapportée chez des patients recevant un traitement par bupropion. Ces observations ont été faites chez des patients avec et sans hypertension préexistante.

La pression artérielle du patient devra être prise au début du traitement, puis devra être contrôlée, notamment chez les patients présentant une hypertension préexistante. Il conviendra d'envisager l'interruption du traitement par Bupropion Sandoz, si une élévation cliniquement significative de la pression artérielle est observée.

L'utilisation du bupropion en concomitance avec des patchs de nicotine peut entraîner une élévation de la pression 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.

#### 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.

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

Tout traitement à base d'antidépresseurs s'accompagne d'un risque plus élevé d'avoir un comportement ou des idées suicidaires chez les enfants et les adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur ou de tout autre trouble psychiatrique.

#### *Insuffisance hépatique*

Le bupropion est largement métabolisé dans le foie en métabolites actifs, qui sont à leur tour métabolisés. Aucune différence statistiquement significative au niveau des paramètres pharmacocinétiques du bupropion n'a été observée entre les patients présentant une cirrhose hépatique légère à modérée et les volontaires sains. Cependant, les taux plasmatiques du bupropion ont montré une plus grande variabilité entre les différents patients. Ainsi, Bupropion Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

Tous les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent être étroitement suivis pour déceler tout effet indésirable éventuel (ex. : insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions), qui pourrait indiquer des taux élevés de la substance active ou de ses métabolites.

#### *Insuffisance rénale*

Le bupropion est principalement excrété dans les urines, sous forme de métabolites. Ainsi, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le bupropion et ses métabolites actifs peuvent s'accumuler davantage par rapport à d'autres patients. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être étroitement suivis pour déceler tout effet indésirable éventuel (ex. : insomnie, sécheresse de la bouche, convulsions), qui pourrait indiquer des taux élevés de la substance active ou de ses métabolites (voir rubrique 4.2).

#### *Personnes âgées*

L'efficacité a été montrée de manière équivoque chez les personnes âgées. Dans le cadre d'un essai clinique, les personnes âgées ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir rubriques 4.2 et 5.2). Une sensibilité accrue chez certains individus plus âgés ne peut pas être exclue.

#### Interférence avec les analyses d'urine

En raison de sa structure chimique semblable à celle des amphétamines, le bupropion interfère avec la méthode d'analyse utilisée dans certains tests de dépistage de médicaments dans l'urine ; cela peut entraîner des résultats faussement positifs, notamment pour les amphétamines. Un résultat positif doit généralement être confirmé par une méthode plus précise.

#### Voies d'administration inappropriées

Bupropion Sandoz est réservé à un usage oral uniquement. L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissout a été rapporté et peut entraîner une libération rapide, une absorption accélérée et un surdosage éventuel. Des cas de convulsions et/ou de décès ont été rapportés suite à une administration de bupropion intranasale ou par injection parentérale.

#### Syndrome sérotoninergique

Au cours de la surveillance post-marketing, des cas de syndrome sérotoninergique, une pathologie potentiellement mortelle, ont été rapportés lorsque Bupropion Sandoz est coadministré avec un agent sérotoninergique, tels 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 cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, notamment au début du traitement et lors des augmentations posologiques.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental (par ex. de l'agitation, des hallucinations, un coma), une instabilité du système autonome (par ex. tachycardie, une tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex. une exagération des réflexes, un manque de coordination, une rigidité musculaire) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex. des nausées, vomissements, diarrhées). Si un syndrome

sérotoninergique est suspecté, une réduction de la dose ou l'interruption de la thérapie doivent être envisagées en fonction de la gravité des symptômes.

#### Bupropion Sandoz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération modifiée, 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 agissent également sur les voies catécholaminergiques – au moyen d'un mécanisme différent de celui du bupropion – l'utilisation concomitante de Bupropion Sandoz et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), car cela augmenterait le risque de développer des effets indésirables liés à une telle administration concomitante. Une période d'au moins 14 jours doit être respectée entre l'arrêt d'un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase et l'instauration du traitement par Bupropion Sandoz. Pour les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase, une période de 24 heures est suffisante.

#### L'effet du bupropion sur les autres médicaments

Bien qu'ils ne soient pas métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, inhibe la voie du CYP2D6. L'administration du bupropion en concomitance avec de la désipramine, chez des volontaires sains, connus pour être des métaboliseurs rapides de l'isoenzyme CYP2D6, a donné lieu à une forte augmentation (2 à 5 fois plus élevée) de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la désipramine. L'inhibition du CYP2D6 persiste pendant au moins 7 jours après la dernière dose de bupropion.

Si le bupropion est administré en concomitance avec des médicaments majoritairement métabolisés par le CYP2D6 et dont les indices thérapeutiques sont étroits, le médicament concomitant doit être administré initialement à la dose la plus faible de la gamme posologique. De tels médicaments comprennent : certains antidépresseurs (ex. : la désipramine, l'imipramine), les neuroleptiques (ex. : la rispéridone, la thioridazine), les bêtabloquants (ex. : le métoprolol), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiarythmiques de classe IC (ex. : la propafénone, la flécaïnide). Si Bupropion Sandoz est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament de ce type, il conviendra d'envisager de diminuer la dose du produit d'origine. Dans de tels cas, le bénéfice attendu du traitement par Bupropion Sandoz doit être attentivement comparé aux risques qu'il peut éventuellement entraîner.

Au cours de la surveillance post-marketing, des cas de syndrome sérotoninergique, une pathologie potentiellement mortelle, ont été rapportés lorsque Bupropion Sandoz est coadministré avec un autre 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 4.4).

Les médicaments nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6 pour pouvoir être efficace (ex. : le tamoxifène) peuvent voir leur efficacité diminuée lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs du CYP2D6, comme le bupropion (voir rubrique 4.4).

Bien que le citalopram (un ISRS) ne soit pas principalement métabolisé par le CYP2D6, dans le cadre d'une étude, le bupropion a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du citalopram respectivement de 30 % et de 40 %.

L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut diminuer les taux de digoxine. L'ASC<sub>0-24h</sub> de la digoxine a diminué et la clairance rénale a augmenté chez les volontaires sains, sur la base d'une comparaison d'une étude croisée. Les cliniciens doivent être informés que les taux de digoxine peuvent augmenter suite à l'arrêt du bupropion et les patients devront être surveillés en raison d'une éventuelle toxicité de la digoxine.

### L'effet des autres médicaments sur le bupropion

Le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal – l'hydroxybupropion – principalement par le cytochrome P450 CYP2B6 (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de médicaments susceptibles d'affecter le métabolisme du bupropion par l'isoenzyme CYP2B6 (ex. : les substrats du CYP2B6 – le cyclophosphamide et l'ifosfamide ; les inhibiteurs du CYP2B6 – l'orphénadrine, la ticlopidine et le clopidogrel) peuvent entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de bupropion et une diminution des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'hydroxybupropion. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme du bupropion par l'enzyme CYP2B6 et les modifications qui en résultent dans le rapport bupropion-hydroxybupropion sont actuellement inconnues.

Le métamizole peut induire les enzymes du métabolisme, notamment le CYP2B6 et le CYP3A4. L'administration simultanée de métamizole et de bupropion peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de bupropion avec une diminution potentielle de l'efficacité clinique. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration simultanée de métamizole ; la réponse clinique et/ou les niveaux de substance active doivent être surveillés de manière appropriée.

Etant donné que le bupropion est largement métabolisé, il est conseillé de faire preuve de prudence lorsque le bupropion est administré en concomitance avec des médicaments connus pour induire son métabolisme (ex. : la carbamazépine, la phénytoïne, le ritonavir, l'éfavirenz) ou pour inhiber son métabolisme (ex. : le valproate), car ceux-ci peuvent avoir un impact sur son efficacité clinique et son innocuité.

Dans une série d'études menées auprès de volontaires sains, l'administration de ritonavir (100 mg, deux fois par jour ou 600 mg, deux fois par jour) ou de 100 mg de ritonavir en association avec 400 mg de lopinavir, deux fois par jour, a réduit d'environ 20 à 80 % l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites, de façon dose-dépendante (voir rubrique 5.2). De même, l'administration de 600 mg d'éfavirenz, une fois par jour, pendant deux semaines, a réduit d'environ 55 % l'exposition au bupropion chez les volontaires sains. Les conséquences cliniques de cette réduction de l'exposition ne sont pas claires, mais peuvent inclure une diminution de l'efficacité dans le traitement de la dépression majeure. Il se peut que les patients recevant l'un de ces médicaments en concomitance avec du bupropion nécessitent des doses plus élevées de bupropion. Toutefois, la dose maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée.

### Autres informations relatives aux interactions médicamenteuses

L'administration de Bupropion Sandoz chez les patients recevant déjà de la lévodopa ou de l'amantadine doit se faire avec prudence. Des données cliniques limitées semblent indiquer une incidence plus élevée des effets indésirables (ex. : nausées, vomissements et événements neuropsychiatriques – voir rubrique 4.8) chez les patients recevant du bupropion en concomitance avec soit de la lévodopa, soit de l'amantadine.

Bien que les données cliniques n'aient pas identifié d'interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, de rares cas d'événements indésirables neuropsychiatriques ou de diminution de la tolérance à l'alcool, chez les patients consommant de l'alcool pendant le traitement par bupropion, ont été signalés. La consommation d'alcool lors du traitement par Bupropion Sandoz doit être minimisée ou évitée.

Aucune étude de pharmacocinétique portant sur l'administration de bupropion en concomitance avec des benzodiazépines n'a été réalisée. Sur la base des voies métaboliques in vitro, cette interaction n'a pas lieu d'être. Suite à l'administration de bupropion en concomitance avec du diazépam chez des volontaires sains, la sédation était moindre par rapport à l'administration seule du diazépam.

Aucune évaluation systématique de l'association du 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 avec le millepertuis est également limitée.

L'utilisation de Bupropion Sandoz en concomitance avec des patchs de nicotine peut entraîner une élévation de la pression artérielle.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Des études épidémiologiques sur les issues de grossesse, suite à une exposition des mères au bupropion lors de leur premier trimestre, ont rapporté une association avec un risque accru de certaines malformations cardiovasculaires congénitales, notamment des communications interventriculaires et des anomalies de la voie d'éjection du ventricule gauche. Ces résultats ne sont pas cohérents entre les études. Les études réalisées sur les animaux n'ont montré aucun effet nuisible direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Bupropion Sandoz ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, à moins que l'état clinique de la patiente n'indique qu'un traitement par bupropion est nécessaire, et que les alternatives de traitement ne soient pas envisageables.

##### Allaitement

Le bupropion et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. La décision de ne pas allaiter ou de ne pas prendre de traitement par Bupropion Sandoz doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour le nouveau-né / nourrisson et des avantages du traitement par Bupropion Sandoz pour la mère.

##### Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet du bupropion sur la fertilité humaine. Une étude sur la reproduction des rats n'a révélé aucune 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 Sandoz ne nuise pas à leurs performances.

#### 4.8 Effets indésirables

La liste ci-dessous fournit des informations sur les effets indésirables observés à partir de l'expérience clinique. Ils sont listés par classe de système d'organe et par fréquence.

La classification des effets indésirables, selon leur fréquence d'apparition, est conforme à la convention suivante : très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquents ( $\geq 1/100, <1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Anémie, leucopénie et thrombopénie
Affections du système immunitaire*	Fréquents	Réactions d'hypersensibilité (ex. : urticaire)
	Très rares	Réactions d'hypersensibilité plus sévères (ex. : angio-œdème, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique). Des cas d'arthralgie et de myalgie, ainsi que de la fièvre ont également été rapportés en association avec une éruption

		cutanée et d'autres symptômes évoquant une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique.
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquents	Anorexie
	Peu fréquents	Perte de poids
	Très rares	Troubles de la glycémie
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Très fréquents	Insomnie (voir rubrique 4.2)
	Fréquents	Agitation, anxiété
	Peu fréquents	Dépression (voir rubrique 4.4), confusion
	Très rares	Agressivité, hostilité, irritabilité, agitation, hallucinations, rêves anormaux (ex. : cauchemars), dépersonnalisation, délire, paranoïa
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires et comportement suicidaire***, psychose, dysphémie, attaque de panique
Affections du système nerveux	Très fréquents	Maux de tête
	Fréquents	Tremblements, sensations vertigineuses, altération du goût
	Peu fréquents	Trouble de la concentration
	Rares	Convulsions (voir ci-après)**
	Très rares	Dystonie, ataxie, parkinsonisme, trouble de la coordination, trouble de la mémoire, paresthésie, syncope
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique****
Affections oculaires	Fréquents	Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquents	Tintements ou bourdonnements dans les oreilles
Affections cardiaques	Peu fréquents	Tachycardie
	Très rares	Palpitations
Affections vasculaires	Fréquents	Elévation de la tension artérielle (parfois sévère), bouffées de chaleur
	Très rares	Vasodilatation, hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Sécheresse de la bouche, troubles gastro-intestinaux (ex. : nausées et vomissements)
	Fréquents	Douleurs abdominales, constipation
Affections hépatobiliaires	Très rares	Elévation des taux d'enzymes hépatiques, jaunisse, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	Fréquents	Eruption cutanée, prurit, sueurs
	Très rares	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, exacerbation d'un psoriasis, alopecia
	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 musculo-squelettiques et systémiques	Très rares	Tics
Affections du rein et des voies urinaires	Très rares	Miction plus/moins fréquente que d'habitude, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies	Fréquents	Fièvre, douleur thoracique, asthénie

\* L'hypersensibilité peut se manifester sous 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). On appelle « crise tonico-clonique généralisée » le type de convulsion le plus fréquemment rencontré. Il s'agit d'un type de convulsion pouvant résulter, dans certains cas, en une confusion ou des troubles de la mémoire post-critiques (voir rubrique 4.4).

\*\*\* Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés au cours du traitement par bupropion, ou peu de temps après l'arrêt d'un tel traitement (voir rubrique 4.4).

\*\*\*\* Le syndrome sérotoninergique peut survenir en raison d'une interaction entre le bupropion et un médicament sérotoninergique tels 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 4.4).

#### 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.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

Une ingestion aiguë de doses 10 fois supérieures à la dose thérapeutique maximale a été rapportée. Outre les événements rapportés comme effets indésirables, un surdosage du bupropion a entraîné des symptômes comme une somnolence, une perte de conscience et/ou des modifications du tracé de l'électrocardiogramme (ECG), comme des troubles de la conduction cardiaque (y compris un allongement du complexe QRS), des arythmies et une tachycardie. Un allongement de l'intervalle QTc a également été rapporté, bien qu'il ait généralement été observé avec un allongement du complexe QRS et une élévation du rythme cardiaque. Bien que la plupart des patients aient récupéré, sans séquelles, des décès associés à la prise du bupropion ont été signalés dans de rares cas, chez les patients ayant ingéré des surdoses élevées du médicament. Le syndrome sérotoninergique a aussi été signalé.

Traitement : En cas de surdosage, l'hospitalisation du patient est recommandée. L'ECG et les signes vitaux devront être contrôlés.

Il est important de veiller à ce que les voies respiratoires du patient ne soient pas obstruées et d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. L'utilisation de charbon activé est recommandée. Aucun antidote spécifique n'est connu en cas de surdosage du bupropion. D'autres mesures pour la prise en charge du patient devront être prises, selon les recommandations cliniquement indiquées.

## **5. PROPRIETES 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 dans le cadre d'un programme clinique rassemblant 1 155 patients traités par bupropion XR et 1 868 patients traités par bupropion SR, tous atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM). Sept de ces études ont examiné l'efficacité du bupropion XR : 3 d'entre elles ont été menées au sein de l'Union européenne et ont utilisé des doses allant jusqu'à 300 mg par jour, tandis que les 4 autres ont été menées aux Etats-Unis et ont utilisé une gamme posologique flexible, avec des doses allant jusqu'à 450 mg par jour. Par ailleurs, 9 études réalisées sur l'utilisation du bupropion SR dans le traitement du TDM viennent appuyer les études réalisées sur le bupropion XR, compte tenu de la bioéquivalence entre le bupropion XR (une fois par jour) et le bupropion SR (deux fois par jour).

Le bupropion XR a démontré une supériorité statistique par rapport au placebo – mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg (MADRS) – dans une des deux études identiques, réalisées au moyen de doses allant de 150 à 300 mg. Les taux de réponse et de rémission étaient également statistiquement plus élevés – et ce, de manière significative – avec le bupropion XR que sous placebo. Dans une troisième étude, menée auprès de patients âgés, cette supériorité statistique par rapport au placebo n'a pas été atteinte pour le principal critère d'évaluation – la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales sur l'échelle MADRS (selon la méthode statistique de la dernière observation rapportée) – bien que des effets statistiquement significatifs aient été observés lors d'une analyse secondaire (cas observé).

Des avantages considérables, relatifs au principal critère d'évaluation, ont été mis en évidence dans 2 des 4 études menées aux Etats-Unis avec le bupropion XR (300-450 mg). Parmi ces deux études positives, l'une était une étude contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints d'un TDM, et l'autre était une étude contrôlée contre traitement actif, menée chez des patients atteints d'un TDM. Dans une étude de prévention des rechutes, les patients répondant à un traitement aigu, en ouvert, à base de bupropion SR (300 mg/jour) et s'étalant sur 8 semaines, ont été répartis entre le groupe sous bupropion SR et le groupe sous placebo, pour une période de 44 semaines supplémentaires. Le bupropion SR a montré une supériorité statistique significative par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ), vis-à-vis du paramètre primaire de résultat. Au cours de la période de suivi en double aveugle de 44 semaines, l'effet du traitement a persisté chez 64 % des patients sous bupropion SR et chez 48 % des patients sous placebo.

#### Sécurité clinique

La proportion de malformations cardiaques congénitales, observée lors de grossesses faisant l'objet d'une exposition prénatale au bupropion, pendant le premier trimestre, était de 9/675 (1,3 %), selon le registre des grossesses à l'international.

Dans le cadre d'une étude rétrospective, observant plus d'un millier de cas différents, la proportion de malformations congénitales ou cardiovasculaires, résultant d'une exposition à un antidépresseur pendant le premier trimestre de la grossesse, est restée la même, que le bupropion ou un autre antidépresseur ait été utilisé.

Dans le cadre d'une étude rétrospective, utilisant les données de l'étude nationale sur la prévention des anomalies congénitales, une association statistiquement significative a été observée entre la survenue d'une anomalie de la voie d'éjection du ventricule gauche chez le nourrisson, et la prise de bupropion – que la mère confirme avoir utilisé en début de grossesse. Aucune association n'a été observée entre

l'utilisation du bupropion par la mère et tout autre type de malformation cardiaque ou avec toutes les catégories d'anomalie cardiaque confondues.

Une analyse plus approfondie des données de l'étude du *Slone Epidemiology Center* sur les anomalies congénitales, n'a montré aucune augmentation statistiquement significative des anomalies de la voie d'éjection du ventricule gauche, en raison de l'utilisation du bupropion par la mère. Cependant, une association statistiquement significative a été observée entre des communications interventriculaires et l'utilisation du bupropion en monothérapie au cours du premier trimestre de grossesse.

Dans le cadre d'une étude menée auprès de volontaires sains, aucun effet cliniquement significatif des comprimés de bupropion à libération modifiée (450 mg/jour) sur l'intervalle QTcF – par rapport au placebo – n'a été observé après 14 jours d'administration jusqu'à l'état d'équilibre.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Suite à l'administration orale de 300 mg de chlorhydrate de bupropion, une fois par jour, sous forme de comprimé à libération modifiée, à des volontaires sains, des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de 160 ng/ml environ ont été observées après environ 5 heures. A l'état d'équilibre, les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'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 l'ASC est environ 5 fois plus élevée que celle du bupropion, tandis que les concentrations plasmatiques d'érythrohydrobupropion sont comparables à celles du bupropion. Les concentrations plasmatiques maximales de l'hydroxybupropion sont atteintes après 7 heures, tandis que celles du thréohydrobupropion et de l'érythrohydrobupropion sont atteintes après 8 heures. Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC du bupropion et de ses métabolites actifs – l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion – augmentent proportionnellement à la dose, pour une gamme posologique variant de 50 à 200 mg par jour (administration unique) et une gamme posologique variant de 300 à 450 mg par jour (administration chronique).

La biodisponibilité absolue du bupropion reste inconnue. Toutefois, les données sur l'élimination urinaire du bupropion montrent qu'au moins 87 % de la dose de bupropion est absorbée.

L'absorption des comprimés à libération modifiée de bupropion n'est pas considérablement altérée lorsque ceux-ci sont pris pendant un repas.

### Distribution

Le bupropion est largement distribué avec un volume de distribution apparent d'environ 2 000 L. Le bupropion, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion se lient légèrement aux protéines plasmatiques (respectivement à 84 %, 77 % et 42 %).

Le bupropion et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. Les études réalisées sur les animaux montrent que le bupropion et ses métabolites actifs traversent la barrière hémato-encéphalique et le placenta. Des études utilisant la tomoscintigraphie par émission de positons chez des volontaires sains ont démontré que le bupropion pénètre dans le SNC et se fixe au transporteur de la recapture de la dopamine au niveau du striatum (à environ 25 % pour une dose de 150 mg, administrée deux fois par jour).

### Biotransformation

Le bupropion est largement métabolisé chez l'homme. Trois métabolites pharmacologiquement actifs ont été identifiés dans le plasma : l'hydroxybupropion et ses isomères amino-alcool – le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ceux-ci peuvent avoir une importance clinique étant donné que leur concentration plasmatique est aussi élevée, voire plus élevée, que celle du bupropion. Les métabolites actifs sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs (parmi eux, certains n'ont pas été entièrement identifiés, mais pourraient comporter des conjugués), puis excrétés dans les urines.

Des études *in vitro* ont montré que le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal – l'hydroxybupropion – principalement par le CYP2B6, tandis que les CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 sont moins impliqués. En revanche, le thréohydrobupropion est obtenu par réduction du groupe carbonyle. Sa formation 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 de  $K_i$  respectivement de 21  $\mu\text{M}$  et de 13,3  $\mu\text{M}$  (voir rubrique 4.5).

Il a été démontré, dans le cadre d'études réalisées sur les animaux, que le bupropion induit son propre métabolisme, suite à une administration subchronique. Chez l'homme, aucune induction enzymatique du bupropion ou de l'hydroxybupropion n'a été mise en évidence chez les volontaires ou les patients ayant reçu les posologies recommandées de chlorhydrate de bupropion pendant 10 à 45 jours.

#### Élimination

Suite à l'administration orale de 200 mg de  $^{14}\text{C}$ -bupropion chez l'homme, 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés respectivement dans les urines et dans les selles. La fraction de bupropion éliminée sous forme inchangée n'était que de 0,5 % ; un résultat reflétant bien le métabolisme important du bupropion. Moins de 10 % de cette dose de  $^{14}\text{C}$ -bupropion étaient représentés par les métabolites actifs dans les urines.

La clairance apparente moyenne suite à l'administration orale du chlorhydrate de bupropion est d'environ 200 l/h et la demi-vie d'élimination 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). À l'état d'équilibre, l'ASC du thréohydrobupropion et de l'érythrohydrobupropion est, respectivement, 8 et 1,6 fois supérieure à celle du bupropion. L'état d'équilibre du bupropion et de ses métabolites 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 particulières

##### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

L'élimination du bupropion et de ses principaux métabolites actifs peut être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des données limitées, recueillies auprès de patients souffrant d'une insuffisance rénale au stade terminal ou bien d'une altération de la fonction rénale modérée à sévère, montrent que l'exposition au bupropion et/ou à ses métabolites est accrue (voir rubrique 4.4).

##### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Les paramètres pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ne sont, statistiquement parlant, pas énormément différents entre les patients atteints d'une cirrhose légère à modérée et les volontaires sains, bien qu'une grande variabilité ait été observée entre les différents patients (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique sévère, la  $C_{\text{max}}$  et l'ASC du bupropion étaient fortement augmentées ; la  $C_{\text{max}}$  a été, en moyenne, augmentée d'environ 70 % et l'ASC du bupropion était trois fois plus élevée. Ces valeurs étaient d'autant plus variables, une fois comparées avec les données de volontaires sains. La demi-vie moyenne était également plus longue (d'environ 40 %). Pour l'hydroxybupropion, la  $C_{\text{max}}$  moyenne était plus faible (d'environ 70 %), l'ASC moyenne tendait à être plus élevée (d'environ 30 %), le  $T_{\text{max}}$  médian était retardé (d'environ 20 heures) et les demi-vies moyennes étaient prolongées (multipliées environ par 4), par rapport aux volontaires sains. Pour le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion, la  $C_{\text{max}}$  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 avec l'alcool

Des tests *in vitro* ont montré qu'à des concentrations d'alcool élevées (jusqu'à 40 %), le bupropion est libéré plus rapidement de la forme à libération modifiée (jusqu'à 20 % dissous après 2 heures) (voir rubrique 4.5).

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

Les études visant à évaluer la toxicité du médicament sur la reproduction, menées chez des rats à des valeurs d'exposition similaires à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'humain (sur la base de données systémiques concernant l'exposition), n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité, la grossesse et le développement du fœtus. Les études visant à évaluer la toxicité du médicament sur la reproduction, menées chez des lapins traités à des doses 7 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain en  $mg/m^2$  (aucune donnée systémique concernant les valeurs d'exposition n'est disponible), ont seulement révélé une faible augmentation des variations squelettiques (augmentation de l'incidence du syndrome de la côte cervicale, une variation anatomique fréquente ; retard de l'ossification des phalanges). De plus, à des doses toxiques pour la mère lapine, une diminution du poids fœtal a été rapportée.

Dans le cadre d'expériences réalisées sur les animaux, des doses de bupropion nettement plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, ont entraîné, entre autres, les symptômes dose-dépendants suivants : une ataxie et des convulsions chez les rats ; une sensation de faiblesse généralisée, des tremblements et des vomissements chez les chiens ; ainsi qu'un taux de létalité accru chez ces deux espèces. En raison d'une induction enzymatique observée chez l'animal – mais pas chez l'homme – les expositions systémiques chez l'animal étaient comparables à celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée.

Des altérations hépatiques ont été observées, dans le cadre d'études réalisées sur les animaux, mais celles-ci reflètent l'effet d'un inducteur enzymatique hépatique. Aux doses recommandées pour l'homme, le bupropion n'induit pas son propre métabolisme. Cela suggère que les conclusions tirées des études réalisées sur des animaux de laboratoire, pour observer leur fonction hépatique, n'ont qu'une importance limitée dans l'analyse et l'évaluation des risques du bupropion.

Les données de génotoxicité indiquent que le bupropion est un agent faiblement mutagène pour les bactéries et non mutagène pour les mammifères. Ainsi, il ne s'agit pas d'un agent génotoxique pour l'homme. Les études réalisées chez les souris et les rats confirment l'absence d'un effet cancérogène chez ces espèces.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

### **Noyau du comprimé**

Povidone  
Acide chlorhydrique  
Stéarylfumarate de sodium

### **Enveloppe du comprimé**

Ethylcellulose  
Hydroxypropyl cellulose  
Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) de type A  
Silice colloïdale anhydre  
Macrogol 1 500  
Citrate de triéthyle  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Macrogol 8 000

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

*Présentations : 10, 30, 60, 90*

Flacons blancs et opaques en polyéthylène haute densité (PEHD), fermés d'un bouchon à vis avec sécurité enfant et deux sachets qui ne peuvent pas être avalés. Un sachet contient des granules de gel de silice et du charbon actif et l'autre contient des granules de gel de silice et un absorbeur d'oxygène.

*Présentations : 500*

Flacons blancs et opaques en polyéthylène haute densité (PEHD), fermés d'un bouchon à vis et deux sachets qui ne peuvent pas être avalés. Un sachet contient des granules de gel de silice et du charbon actif et l'autre contient des granules de gel de silice et un absorbeur d'oxygène.

Présentations : 10, 30, 60, 90, 500 comprimés à libération modifiée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE472906

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

Date de première autorisation : 5 mars 2015

Date de dernier renouvellement : 2 septembre 2020

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

03/2026