RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WELLBUTRIN XR 150 mg comprimés à libération modifiée
WELLBUTRIN XR 300 mg comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 mg ou 300 mg de chlorhydrate de bupropion.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Comprimé à 150 mg : comprimé rond, de couleur blanc crème à jaune pâle, portant la mention "GS 5FV 150" à l'encre d'impression noire sur l'une des faces et sans impression sur l'autre face.

Comprimé à 300 mg : comprimé rond, de couleur blanc crème à jaune pâle, portant la mention "GS 5YZ 300" à l'encre d'impression noire sur l'une des faces et sans impression sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

WELLBUTRIN XR est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

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

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

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

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

- **Transfert de patients prenant des comprimés de WELLBUTRIN SR :**

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

Population pédiatrique

WELLBUTRIN XR n'est pas indiqué chez l'enfant ou l'adolescent en dessous de 18 ans (voir rubrique 4.4). La sécurité et l'efficacité de WELLBUTRIN XR chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Mode d'administration

Les comprimés de WELLBUTRIN XR doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés ni mâchés étant donné que ceci peut mener à un risque accru d'effets indésirables, y compris des convulsions.
Les comprimés de WELLBUTRIN XR peuvent être pris avec ou sans aliments.

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

4.3 Contre-indications

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients prenant d'autres médicaments contenant du bupropion car l'incidence des convulsions dépend de la dose, et afin d'éviter tout surdosage.

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif.

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une tumeur connue du système nerveux central.

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients qui, à un moment quelconque du traitement, entament un sevrage alcoolique soudain ou un sevrage de tout autre médicament dont l'interruption entraîne un risque de convulsions (en particulier les benzodiazépines et les produits apparentés).

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère.

WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté une boulimie ou une anorexie mentale diagnostiquée.

L'utilisation simultanée de WELLBUTRIN XR et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'arrêt des IMAO irréversibles et le début du traitement par WELLBUTRIN XR. Pour les IMAO réversibles, un intervalle de 24 heures est suffisant.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Convulsions

La posologie recommandée des comprimés de bupropion à libération modifiée ne doit en aucun cas être dépassée compte tenu du risque dose-dépendant de convulsions. L'incidence globale des convulsions observées avec les comprimés de bupropion à libération modifiée lors des essais cliniques était d'environ 0,1 % pour des doses allant jusqu'à 450 mg/jour.

Le risque de convulsions, au cours du traitement par WELLBUTRIN XR, est augmenté chez les patients présentant des facteurs de risque qui abaissent le seuil épileptogène. WELLBUTRIN XR sera donc administré avec prudence aux patients présentant un ou plusieurs facteurs prédisposant à un abaissement du seuil épileptogène.

Les facteurs de risque suivants doivent être recherchés chez tous les patients :

- administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène (p. ex. : antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, corticoïdes systémiques, quinolones et antihistaminiques sédatifs)
- abus d'alcool (voir aussi rubrique 4.3)
- antécédent de traumatisme crânien
- diabète traité par hypoglycémiants ou par insuline
- utilisation de produits stimulants ou anorexigènes

WELLBUTRIN XR doit être interrompu et ne doit pas être repris chez les patients qui présenteraient des convulsions sous traitement.

Interactions (voir rubrique 4.5)

Des interactions pharmacocinétiques peuvent modifier les concentrations plasmatiques du bupropion ou de ses métabolites, et favoriser ainsi la survenue d'effets indésirables (p. ex. : sécheresse de la bouche, insomnie, convulsions). Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de bupropion et de médicaments induisant ou inhibant son métabolisme.

Le bupropion inhibe le métabolisme par le cytochrome P450 2D6. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante de médicaments métabolisés par cette enzyme.

Il est démontré dans la littérature que des médicaments qui inhibent l'iso-enzyme CYP2D6 peuvent abaisser les concentrations d'endoxifène, le métabolite actif du tamoxifène. L'utilisation de bupropion, un inhibiteur du CYP2D6, doit si possible être évitée lors du traitement par le tamoxifène (voir rubrique 4.5).

Neuropsychiatrie

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (évènements en relation avec le suicide). 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 être étroitement surveillés jusqu'à cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter au stade précoce de la guérison.

On sait que le risque de tentative de suicide ou de pensée suicidaire est accru chez les patients ayant des antécédents d'évènements en relation avec le suicide ou de pensées suicidaires, ou chez ceux manifestant un niveau d'idées suicidaires significatif avant de débuter le traitement. Ces patients devront être étroitement surveillés pendant le traitement.

Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo sur l'administration d'antidépresseurs à des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseur par rapport au placebo chez les patients en dessous de 25 ans.

Les patients, en particulier les patients à risque élevé, doivent être étroitement surveillés lors d'un traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après des modifications de la dose. Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux) doivent être avertis de la nécessité d'une surveillance en cas d'aggravation clinique, de comportement ou pensées suicidaires et de modifications inhabituelles du comportement. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé sans délai.

Il faut savoir que le début de certains symptômes neuropsychiatriques peut être lié à l'état pathologique sous-jacent ou au traitement médicamenteux (voir ci-dessous Symptômes neuropsychiatriques, y compris la manie et les troubles bipolaires ; voir rubrique 4.8).

Il faut envisager une modification du schéma thérapeutique, y compris un arrêt éventuel du médicament, chez des patients qui développent des idées/des comportements suicidaires, en particulier si ces symptômes sont sévères, surviennent brutalement ou ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient avant le 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 ou maniaque a été observée, principalement chez les patients ayant des antécédents psychiatriques connus. De plus, un épisode de dépression majeure peut être le premier signe d'un trouble bipolaire. On considère en général (bien que ceci ne soit pas confirmé par des essais cliniques) que le traitement d'un épisode de ce type par un antidépresseur en monothérapie peut augmenter le risque de précipitation d'un épisode mixte/maniaque chez des patients à risque de troubles bipolaires. Des données cliniques limitées concernant l'utilisation du bupropion en combinaison avec des stabilisateurs de l'humeur chez des patients ayant des antécédents de troubles bipolaires semblent indiquer un faible pourcentage de passages en manie. Avant d'instaurer un traitement par un antidépresseur, les patients doivent être soigneusement examinés pour déterminer s'ils présentent un risque de troubles bipolaires ; ce type d'examen doit comprendre une anamnèse psychiatrique détaillée, en ce compris les antécédents familiaux de suicide, de troubles bipolaires et de dépression.

Les données chez l'animal suggèrent un risque d'abus. Cependant les études sur le potentiel d'abus effectuées chez l'homme et l'expérience clinique étendue montrent que le bupropion présente un faible potentiel d'abus.

L'expérience clinique du bupropion chez des patients recevant une électroconvulsivothérapie (ECT) est limitée. La prudence est de mise chez les patients recevant une ECT en même temps qu'un traitement par le bupropion.

Hypersensibilité

WELLBUTRIN XR doit être immédiatement interrompu si les patients présentent des réactions d'hypersensibilité pendant le traitement. Les médecins devront garder à l'esprit que les symptômes peuvent s'aggraver ou réapparaître après l'arrêt de WELLBUTRIN XR et devront s'assurer que le traitement symptomatique est administré suffisamment longtemps (au moins une semaine). Les symptômes incluent typiquement éruption cutanée, prurit, urticaire ou douleur thoracique. Cependant, des réactions plus sévères peuvent inclure angio-œdème, dyspnée/bronchospasme, choc anaphylactique et érythème multiforme. Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées, associées à des éruptions cutanées et à d'autres symptômes évocateurs d'hypersensibilité retardée (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, ces symptômes régressent à l'arrêt du bupropion et après instauration d'un traitement antihistaminique ou corticoïde et disparaissent progressivement.

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 (voir rubrique 4.8).

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.

Maladies cardiovasculaires

L'expérience clinique de l'utilisation du bupropion en tant que traitement de la dépression chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire est limitée. La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients. Toutefois, les études portant sur l'arrêt du tabagisme chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ont montré que le bupropion était en général bien toléré (voir rubrique 5.1).

Tension artérielle

On a montré que le bupropion n'induit pas d'élévation significative de la tension artérielle chez des patients non déprimés présentant une hypertension de stade I. Cependant, en pratique clinique, de l'hypertension a été signalée chez des patients recevant du bupropion ; dans certains cas, celle-ci pouvait être sévère (voir rubrique 4.8) et nécessiter un traitement en urgence. Ces observations ont été faites chez des patients avec et sans hypertension préexistante.
Une pression artérielle de référence doit être déterminée au début du traitement et faire l'objet d'une surveillance ultérieure, particulièrement chez les patients qui présentent une hypertension artérielle préexistante. L'arrêt de WELLBUTRIN XR devra être envisagé en cas d'augmentation cliniquement significative de la tension artérielle.

L'utilisation concomitante de bupropion et d'un patch de nicotine peut entraîner une élévation 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 (élévation du segment ST et anomalies de l'onde T dans les dérivations précordiales droites), pouvant entraîner un arrêt cardiaque et/ou une mort subite. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada ou présentant des facteurs de risque tels que des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite.

Populations spécifiques

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

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

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

Insuffisance rénale - Le bupropion, tout comme ses métabolites, est principalement éliminé dans les urines.

C'est pourquoi, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le bupropion et ses métabolites actifs risquent de s'accumuler de manière plus importante que chez les patients à fonction rénale normale. Ces patients nécessitent une surveillance étroite à la recherche d'éventuels effets indésirables (p. ex. : insomnie, sécheresse buccale, convulsions) pouvant révéler des concentrations plasmatiques élevées du médicament ou de ses métabolites (voir rubrique 4.2).

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

Interférence avec les tests urinaires

En raison de sa structure chimique semblable à celle de l'amphétamine, le bupropion interfère avec le test utilisé dans certaines analyses urinaires pour le dépistage rapide de médicaments, ce qui peut entraîner des résultats faussement positifs, en particulier pour les amphétamines. Un résultat positif doit généralement être confirmé par une méthode plus spécifique.

Voies d'administration inappropriées

WELLBUTRIN XR est exclusivement destiné à un usage oral. L'inhalation de comprimés écrasés ou l'injection de bupropion dissout ont été rapportées. Cela peut entraîner une libération rapide, une absorption plus rapide et un surdosage potentiel. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés lors de l'administration de bupropion par voie intranasale ou par injection parentérale.

Syndrome sérotoninergique

Il y a eu des déclarations post-marketing de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, lorsque WELLBUTRIN XR était co-administré avec un agent sérotoninergique, comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des 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 d'observer attentivement le patient, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de la dose.
Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (p. ex. tachycardie, labilité tensionnelle, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Si l'on suspecte un syndrome sérotoninergique, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement, en fonction de la gravité des symptômes.

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

Etant donné que les inhibiteurs de la monoamine oxydase A et B agissent également sur les voies catécholaminergiques, mais par un autre mécanisme que le bupropion, la prise concomitante de WELLBUTRIN XR et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison d'une augmentation du risque de réactions indésirables liées à leur co-administration. Un délai d'au moins 14 jours devra être respecté entre l'arrêt d'un IMAO irréversible et l'instauration d'un traitement par WELLBUTRIN XR. Pour les IMAO réversibles, un délai de 24 heures suffit.

Effets du bupropion sur les autres médicaments

Bien que non métabolisés par l'iso-enzyme CYP2D6, le bupropion et son principal métabolite, l'hydroxybupropion, inhibent la voie métabolique du CYP2D6. Chez des volontaires sains connus pour être des métaboliseurs rapides de l'iso-enzyme CYP2D6, l'administration concomitante de bupropion et de désipramine entraîne une forte augmentation (2 à 5 fois sa valeur) de la C_{max} et de l'AUC de la désipramine. L'inhibition de l'iso-enzyme CYP2D6 persiste pendant au moins 7 jours après la dernière dose de bupropion.

En cas d'association à des médicaments à index thérapeutique étroit et métabolisés principalement par l'iso-enzyme CYP2D6, le médicament concomitant doit être initié à la dose la plus faible de la fourchette posologique. De tels médicaments comprennent certains antidépresseurs (p. ex. : désipramine, imipramine), des antipsychotiques (p. ex. : rispéridone, thioridazine), des bêta-bloquants (p. ex. : métoprolol), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des anti-arythmiques de type 1C (p. ex. : propafénone, flécaïnide). Si WELLBUTRIN XR est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient recevant déjà un médicament de ce type, une réduction de la posologie de ce médicament devra être envisagée. Dans ces situations, le bénéfice attendu du traitement par WELLBUTRIN XR devra être mis en balance avec les risques potentiels.

Il y a eu des déclarations post-marketing de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, lorsque WELLBUTRIN XR était co-administré avec un agent sérotoninergique, comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.4).

Les médicaments nécessitant une activation métabolique par l'iso-enzyme CYP2D6 pour être actifs (p. ex. : le tamoxifène) peuvent s'avérer moins efficaces en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6, tels que le bupropion (voir rubrique 4.4).

Bien que le citalopram (un ISRS) ne soit pas principalement métabolisé par le CYP2D6, une étude a révélé que la C_{max} et l'AUC du citalopram étaient augmentés respectivement de 30 % et de 40 % par le bupropion.

L'utilisation concomitante de digoxine et de bupropion peut entraîner une diminution des taux de digoxine. Dans une étude comparative croisée chez des volontaires sains, l'AUC_{0-24h} de la digoxine a diminué et la clairance rénale a augmenté. Les médecins doivent être conscients que les taux de digoxine peuvent augmenter à l'arrêt du bupropion et que le patient doit être surveillé dans le cadre d'une éventuelle toxicité de la digoxine.

Effet d'autres médicaments sur le bupropion

Le bupropion est métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, essentiellement par l'iso-enzyme CYP2B6 du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). L'administration simultanée de médicaments pouvant affecter le métabolisme du bupropion via l'iso-enzyme CYP2B6 (p. ex . : substrats du CYP2B6 : cyclophosphamide, ifosfamide, et inhibiteurs du CYP2B6 : orphénadrine, ticlopidine, clopidogrel) peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de bupropion et une diminution des taux du métabolite actif, l'hydroxybupropion. Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme du bupropion via l'enzyme CYP2B6 et les modifications consécutives du rapport bupropion/hydroxybupropion ne sont pas connues actuellement.

Le bupropion étant largement métabolisé, l'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (p. ex. : carbamazépine, phénytoïne, ritonavir, éfavirenz) ou inhibiteurs enzymatiques (p. ex. : valproate) connus doit se faire avec prudence, car ceux-ci peuvent modifier son efficacité clinique et sa tolérance.
Dans une série d'études portant sur des volontaires sains, le ritonavir (100 mg deux fois par jour ou 600 mg deux fois par jour) ou le ritonavir 100 mg associé au lopinavir 400 mg deux fois par jour a réduit, proportionnellement à la dose, l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites d'environ 20 à 80 % (voir rubrique 5.2). De même, l'administration une fois par jour de 600 mg d'éfavirenz pendant deux semaines a réduit d'environ 55 % l'exposition au bupropion chez des 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. Les patients recevant un de ces médicaments et du bupropion peuvent nécessiter des doses plus élevées de bupropion, mais sans dépasser la dose maximale recommandée de bupropion.

Autres informations sur les interactions

L'administration de WELLBUTRIN XR chez des patients recevant parallèlement de la lévodopa ou de l'amantadine doit être envisagée avec prudence. Des données cliniques limitées suggèrent une majoration de l'incidence des effets indésirables (p. ex. : nausées, vomissements et effets neuropsychiatriques – voir rubrique 4.8) chez les patients traités parallèlement par bupropion et lévodopa ou amantadine.

Bien que les données cliniques n'aient pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, de rares cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance diminuée à l'alcool ont été rapportés chez des patients ayant ingéré de l'alcool durant le traitement par le bupropion. La consommation d'alcool doit être réduite au minimum ou évitée au cours d'un traitement par WELLBUTRIN XR.

Il n'y a eu aucune étude de pharmacocinétique portant sur l'administration simultanée de bupropion et de benzodiazépines. Sur la base de données *in vitro* sur les voies métaboliques, on ne devrait pas s'attendre à ce type d'interaction. Après administration simultanée de bupropion et de diazépam à des volontaires sains, il y avait moins de sédation que lors de l'administration de diazépam en monothérapie.

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

L'utilisation simultanée de WELLBUTRIN XR et d'un patch de nicotine peut entraîner une élévation de la tension artérielle.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études épidémiologiques sur les issues de grossesse après exposition maternelle au bupropion au premier trimestre ont rapporté une association avec un risque accru de certaines malformations congénitales cardiovasculaires, spécifiquement des communications interventriculaires et des anomalies de la voie d'éjection ventriculaire gauche. Ces résultats ne sont pas cohérents entre les études. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction en ce qui concerne la toxicité (voir rubrique 5.3). WELLBUTRIN XR ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par bupropion et qu'aucun traitement alternatif ne soit envisageable.

Allaitement

Le bupropion et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. La décision de ne pas allaiter ou de ne pas prendre WELLBUTRIN XR sera prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour le nouveau-né/nourrisson et des avantages de WELLBUTRIN XR pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet du bupropion sur la fertilité humaine. Une étude de reproduction chez les rats n'a révélé aucune preuve d'altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Comme tout médicament agissant sur le système nerveux central, le bupropion peut affecter l'aptitude à réaliser des tâches faisant appel aux capacités de jugement ou aux capacités motrices et cognitives. Aussi, la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines ne doit être envisagée qu'avec prudence par les patients, et après s'être assurés que WELLBUTRIN XR n'affectait pas leurs performances.

4.8 Effets indésirables

La liste ci-dessous apporte des informations sur les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience clinique. Ceux-ci sont classés par catégorie de système d'organe et par incidence.
La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Anémie, leucopénie et thrombocytopénie
Affections du système immunitaire*	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles qu'urticaire
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité plus sévères y compris angio-œdème, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Des arthralgies, des myalgies et de la fièvre ont également été rapportées en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes suggestifs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent mimer 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 y compris cauchemars, dépersonnalisation, illusions, idées paranoïdes
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires et comportement suicidaire***, psychose, dysphémie, attaque de panique
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Tremblements, vertiges, altération du goût
	Peu fréquent	Difficultés de concentration
	Rare	Convulsions (voir ci-dessous)**
	Très rare	Dystonie, ataxie, Parkinsonisme, troubles de coordination, troubles de mémoire, paresthésies, syncope
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique****
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes
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, y compris nausées et vomissements
	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation
Affections hépatobiliaires	Très rare	Elévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	Fréquent	Rash, prurit, transpiration
	Très rare	Erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, exacerbation d'un psoriasis, alopécie
	Fréquence indéterminée	Aggravation du syndrome de lupus érythémateux systémique, 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 rare	Tics
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 dans la poitrine, 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 crises sont principalement généralisées de type tonico-clonique pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion post-critique ou une amnésie (voir rubrique 4.4).

*** Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été signalés au cours d'un traitement par le bupropion ou dans les suites immédiates de l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4.).

**** Le syndrome sérotoninergique peut être la conséquence d'une interaction entre le bupropion et un médicament sérotoninergique comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

(ISRS) ou des 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 le système national de déclaration:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'ingestion aiguë de doses supérieures à 10 fois la dose thérapeutique maximale a été rapportée. Outre les événements rapportés comme effets indésirables, les symptômes suivants ont été observés : somnolence, perte de conscience et/ou modifications électrocardiographiques (ECG) telles que troubles de la conduction (y compris un allongement du complexe QRS), arythmies et tachycardie. On a également rapporté un allongement de l'intervalle QTc qui était en général associé à un allongement du complexe QRS et une accélération du rythme cardiaque. Bien que la plupart des patients aient récupéré sans séquelles, de rares cas de décès liés au bupropion ont été rapportés chez des patients ayant ingéré des quantités massives du médicament. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement :

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

Assurer une oxygénation et une ventilation adéquate du patient. L'administration de charbon activé est recommandée. Il n'existe aucun antidote spécifique du bupropion. La suite du traitement se fera en fonction des indications cliniques.

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). Il a également un effet minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamines oxydases.

Le mode d'action antidépresseur du bupropion n'est pas connu. 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 sous WELLBUTRIN XR et 1 868 patients sous WELLBUTRIN SR, ces sujets étant atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM). Sept de ces études ont évalué l'efficacité de WELLBUTRIN XR : 3 d'entre elles ont été menées dans l'UE, à raison de doses de 300 mg/jour, et 4 ont été menées aux Etats-Unis, avec une fourchette posologique flexible allant jusqu'à 450 mg/jour. Par ailleurs, 9 études sur l'utilisation de WELLBUTRIN SR dans le traitement du TDM sont considérées fournir des données positives, sur la base de la bioéquivalence du comprimé WELLBUTRIN XR (une fois par jour) et du comprimé SR (deux fois par jour).

WELLBUTRIN XR a fait preuve de résultats statistiquement supérieurs au placebo dans l'amélioration du score total des patients selon l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Ces résultats ont été observés dans une des 2 études identiques utilisant des doses de 150 à 300 mg. WELLBUTRIN XR a également montré des taux de réponse et de rémission statistiquement supérieurs par rapport au placebo. Dans une troisième étude chez des patients âgés, des résultats statistiquement supérieurs n'ont pas été constatés concernant le paramètre principal, l'évolution moyenne du score MADRS par rapport au score initial (critère de jugement suivant la méthode Last Observation Carried Forward), mais des effets statistiquement significatifs ont été observés lors de l'analyse secondaire (cas observés).

Des bénéfices significatifs relatifs au critère d'évaluation principal ont été mis en évidence dans 2 des 4 études menées aux Etats-Unis avec WELLBUTRIN XR (300-450 mg). Parmi les 2 études positives, l'une était un essai contrôlé contre placebo chez des patients atteints d'un TDM et l'autre était un essai contrôlé contre traitement actif chez des patients également atteints d'un TDM.

Dans une étude de prévention des rechutes, les patients répondant à un traitement aigu en ouvert de WELLBUTRIN SR pendant 8 semaines (300 mg/jour) ont été randomisés vers un groupe WELLBUTRIN SR ou un groupe placebo pendant 44 semaines supplémentaires. WELLBUTRIN SR a fait preuve d'une supériorité statistique significative par rapport au placebo ($p < 0,05$) concernant le critère principal. Pendant la période de suivi en double aveugle de 44 semaines, l'effet du traitement a été maintenu chez 64 % des patients sous WELLBUTRIN SR et 48 % des patients sous placebo.

Sécurité clinique

La proportion observée de façon prospective des malformations congénitales cardiaques au cours des grossesses avec exposition prénatale au bupropion pendant le premier trimestre de grossesse dans le registre international de grossesses était de 9/675 (1,3 %).
Dans une étude rétrospective, il n'y avait pas de plus grande proportion de malformations congénitales ou de malformations cardiovasculaires parmi plus d'un millier d'expositions au bupropion au cours du premier trimestre par rapport à l'utilisation d'autres antidépresseurs.

Dans une analyse rétrospective utilisant des données de l'étude National Birth Defects Prevention, une association statistiquement significative a été observée entre la survenue de malformations au niveau de la voie d'éjection ventriculaire gauche chez les nourrissons et la prise de bupropion que la mère déclare avoir pris en début de grossesse. Aucune association n'a été observée entre l'utilisation du bupropion chez la mère et tout autre type de malformation cardiaque ou de malformations cardiaques considérées dans leur ensemble.

Une analyse plus approfondie des données de l'étude Slone Epidemiology Center Birth Defects n'a retrouvé aucune augmentation statistiquement significative des malformations au niveau de la voie d'éjection ventriculaire gauche lors d'une exposition maternelle au bupropion. Toutefois, une association statistiquement significative a été observée pour les communications interventriculaires après exposition maternelle au bupropion seul pendant le premier trimestre de grossesse.

Une étude portant sur des volontaires sains n'a montré aucun effet cliniquement significatif des comprimés de bupropion à libération modifiée (450 mg/jour) sur l'intervalle QTcF par rapport au placebo après 14 jours d'administration pour atteindre l'état d'équilibre.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de 300 mg de chlorhydrate de bupropion une fois par jour sous la forme de comprimé à libération modifiée chez des volontaires sains, 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 la C_{max} et de l'AUC de l'hydroxybupropion sont respectivement environ 3 et 14 fois supérieures à celles du bupropion. A l'état d'équilibre, le thréohydrobupropion présente une C_{max} similaire à celle du bupropion, mais une AUC environ 5 fois supérieure à celle du bupropion. Les taux plasmatiques d'érythrohydrobupropion sont similaires à ceux du bupropion. Les pics de concentration plasmatique de l'hydroxybupropion sont atteints après 7 heures alors que ceux du thréohydrobupropion et de l'érythrohydrobupropion sont atteints après 8 heures. L'AUC et la Cmax du bupropion et de ses métabolites actifs (l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion) augmentent proportionnellement à la dose, dans une fourchette allant de 50 à 200 mg après administration unique et dans une fourchette allant de 300 à 450 mg/jour après administration chronique.

On ne connaît pas la biodisponibilité absolue du bupropion ; les données sur l'élimination urinaire montrent cependant qu'au moins 87 % de la dose de bupropion est absorbée.

L'absorption des comprimés à libération modifiée de bupropion n'est pas significativement modifiée en cas de prise avec des aliments.

Distribution

Le bupropion est largement distribué avec un volume de distribution apparent d'environ 2 000 litres. Le bupropion, l'hydroxybupropion et le thréohydrobupropion sont modérément liés aux protéines plasmatiques (respectivement 84 %, 77 % et 42 %).

Le bupropion et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal montrent que le bupropion et ses métabolites actifs franchissent la barrière hémato-encéphalique et le placenta. Des études de tomographie par émission de positrons chez des volontaires sains ont montré que le bupropion pénètre dans le SNC et se fixe 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'homme. Trois métabolites pharmacologiquement actifs ont été identifiés dans le plasma : l'hydroxybupropion et les isomères amino-alcool, le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ces métabolites peuvent avoir une importance clinique car leurs concentrations plasmatiques sont aussi élevées, voire plus élevées que celles du bupropion. Les métabolites actifs sont ensuite métabolisés en métabolites inactifs (certains d'entre eux n'ont pas été complètement identifiés, mais pourraient comporter des dérivés conjugués) et éliminés dans les urines.

Les études *in vitro* ont montré que le bupropion était métabolisé en son métabolite actif principal, l'hydroxybupropion, principalement par l'iso-enzyme CYP2B6, tandis que les iso-enzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 sont moins impliquées. En revanche, la formation du thréohydrobupropion s'effectue par réduction du groupement carbonyle et n'implique pas les iso-enzymes 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'iso-enzyme CYP2D6, avec des valeurs respectives de K_i de 21µM et de 13,3µM (voir rubrique 4.5).

Des études menées chez l'animal ont montré que le bupropion induisait son propre métabolisme après administration sub-chronique. Chez l'homme, aucune induction enzymatique du bupropion ou de l'hydroxybupropion n'a été mise en évidence chez les volontaires ou les patients qui recevaient les posologies recommandées de chlorhydrate de bupropion pendant 10 à 45 jours.

Elimination

Après administration orale de 200 mg de ^{14}C-bupropion chez l'homme, 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés respectivement dans les urines et les fèces. La fraction de la dose de bupropion éliminée sous forme inchangée n'était que de 0,5 %, valeur reflétant l'important métabolisme du bupropion. Dans les urines, les métabolites actifs représentaient moins de 10 % de la dose radioactive administrée.

La clairance apparente moyenne après administration orale de chlorhydrate de bupropion 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. Le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion ont des demi-vies d'élimination plus longues (respectivement 37 et 33 heures) et des AUC à l'équilibre respectivement 8 et 1,6 fois supérieures à celles 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.

Population de patients spécifiques :

Insuffisance rénale

L'élimination du bupropion et de ses principaux métabolites actifs peut être réduite chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale. Des données limitées récoltées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ou présentant une altération modérée à sévère de la fonction rénale indiquent l'existence d'une augmentation de l'exposition au bupropion et/ou à ses métabolites (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites actifs n'est, statistiquement, pas significativement différente entre les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée et les volontaires sains, bien qu'elle présente une plus forte variabilité interindividuelle (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une cirrhose hépatique sévère, la C_{max} et l'AUC du bupropion sont fortement augmentées (C_{max} augmentée en moyenne de 70 % environ et AUC multipliée par 3) et une plus grande variabilité est observée comparativement aux volontaires sains. La demi-vie moyenne est également augmentée (d'environ 40 %). Pour l'hydroxybupropion, la C_{max} moyenne est plus faible (d'environ 70 %), la valeur moyenne de l'AUC tend à être plus élevée (d'environ 30 %), le T_{max} médian est retardé (d'environ 20 heures) et les demi-vies moyennes sont augmentées (multipliées par 4 environ) par rapport aux volontaires sains. Pour le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion, la C_{max} moyenne tend à être plus faible (d'environ 30 %), la valeur moyenne de l'AUC tend à être plus élevée (d'environ 50 %), le T_{max} médian est retardé (d'environ 20 heures) et la demi-vie moyenne est plus longue (multipliée par 2 environ) par rapport aux volontaires sains (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Les études pharmacocinétiques réalisées chez le sujet âgé ont montré des résultats variables. Une étude en dose unique a montré que la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites ne différait pas entre le sujet âgé et l'adulte jeune. Une autre étude pharmacocinétique en dose unique et en doses multiples a suggéré que l'accumulation du bupropion et de ses métabolites pourrait être plus importante chez le sujet âgé. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différences de tolérance entre patients âgés et plus jeunes, mais une plus grande sensibilité des patients plus âgés ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Libération *in vitro* du bupropion avec l'alcool

Des tests *in vitro* ont montré qu'à des concentrations alcooliques 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 de toxicité sur la reproduction menées chez le rat à des expositions similaires à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'humain (basé sur les données systémiques sur l'exposition) n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité, la grossesse et le développement du fœtus. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les lapins traités avec des doses allant jusqu'à 7 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2 (aucune donnée systémique n'est disponible concernant les expositions) n'ont révélé qu'une légère augmentation des variations sur le squelette (augmentation de l'incidence d'une variation anatomique commune de côte surnuméraire et un retard d'ossification des phalanges). De plus, à des doses toxiques pour la mère, une diminution du poids fœtal des lapins a été rapportée.

Lors des expérimentations animales, l'administration de doses de bupropion largement supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme a provoqué, entre autres, 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'homme, ces expositions systémiques chez l'animal étaient comparables à celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée.

Dans les études chez l'animal, des modifications hépatiques qui reflètent l'effet d'un inducteur enzymatique hépatique ont été observées. Aux doses recommandées chez l'homme, le bupropion n'induit pas son propre métabolisme. Ceci suggère que les résultats observés au niveau hépatique chez les animaux de laboratoire n'ont qu'une importance limitée pour l'évaluation du risque du bupropion chez l'homme.

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'homme. Des études chez la souris et chez le rat ont confirmé l'absence de carcinogénicité dans ces espèces animales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Alcool polyvinylique
Dibéhénate de glycérol

Enrobage du comprimé :

Premier enrobage :	Deuxième enrobage :
Ethylcellulose	Macrogol 1450
Povidone K-90	Dispersion d'un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (Eudragit L30 D-55)
Macrogol 1450	Dioxyde de silicium
	Citrate de triéthyle

Encre d'impression :

Encre d'impression noire (Opacode S-1-17823).
L'encre Opacode S-1-17823 comprend un glaçage Shellac ~45 % (20 % estérifiée), d'oxyde de fer noir (E172) et d'hydroxyde d'ammonium à 28 %.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs opaques, en polyéthylène à haute densité (HDPE) contenant une capsule contre l'humidité à base d'une combinaison de charbon/gel de silice, avec une fermeture de sécurité enfant comprenant une membrane scellée à la chaleur à induction.

150 mg : 7, 30, 90 et 90 (3x30) comprimés.

300 mg : 7, 30, 90 et 90 (3x30) 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 MARCHE

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- WELLBUTRIN XR 150 mg comprimé à libération modifiée BE294226; LU: 2007090029 - NN 0463873 (7 comprimés), 0463887 (30 comprimés), 0463891 (90 comprimés)

- WELLBUTRIN XR 300 mg comprimé à libération modifiée BE294235 ; LU : 2007090030 - NN 0463906 (7 comprimés), 0463923 (30 comprimés), 0463937 (90 comprimés)

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

Date de première autorisation : 23/04/2007
Date de dernier renouvellement : 25/09/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2026
Date d'approbation AFMPS : 07/2026