

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **BUPROPION SR**

Chlorhydrate de bupropion

Comprimés à libération prolongée

100 mg et 150 mg

Norme du fabricant

Antidépresseur

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision :
15 novembre 2016

Numéro de contrôle: 198929

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 20 |
| SURDOSAGE | 22 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 23 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 27 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 27 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 28 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 28 |
| ESSAIS CLINIQUES | 29 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 31 |
| TOXICOLOGIE | 34 |
| RÉFÉRENCES | 36 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 37 |

PrBUPROPION SR

chlorhydrate de bupropion

Comprimés à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicamenteux |
|------------------------------|---|---|
| Orale | Comprimés 100 mg et 150 mg | acide chlorhydrique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, eau, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, polysorbate et stéarate de magnésium. Le comprimé de 100 mg renferme aussi la laque bleue FD&C numéro 1. Le comprimé à 150 mg renferme aussi la laque bleue FD&C numéro 2 et la laque rouge FD&C numéro 40. <i>Pour des renseignements complets, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

BUPROPION SR (chlorhydrate de bupropion) est indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression majeure. L'efficacité à long terme des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, utilisé pendant plus de huit semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Par conséquent, le médecin qui décide de prescrire BUPROPION SR pour une période prolongée doit périodiquement réévaluer l'utilité à longue échéance de ce médicament pour le patient.

Pédiatrie (< 18 ans) :

BUPROPION SR n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation).

CONTRE-INDICATIONS

Pour réduire le risque de crises convulsives, le chlorhydrate de bupropion est contreindiqué chez les patients :

- traités à l'aide de tout autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, car la fréquence des crises convulsives est fonction de la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- souffrant de troubles convulsifs ou ayant des antécédents de crises convulsives (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- souffrant ou ayant déjà souffert de boulimie ou d'anorexie mentale, parce ce qu'on a observé une fréquence plus élevée de convulsions chez les patients traités pour la boulimie avec la formulation de bupropion à libération immédiate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- subissant un sevrage éthylique abrupt ou le retrait soudain de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

Pour réduire les risques liés aux interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion est contre-indiquée chez les patients qui prennent :

- des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO),
- l'antipsychotique thioridazine, étant donné que le bupropion peut inhiber le métabolisme de ce médicament et, de ce fait, provoquer une hausse de la concentration de thioridazine et majorer le risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite.

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre la cessation du traitement par l'un de ces médicaments et l'instauration du traitement par un autre.

Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion sont contre-indiqués chez les patients qui ont une hypersensibilité connue au bupropion ou à l'une des composantes du médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION

Enfants : Données provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo

- **Des analyses récentes des bases de données provenant des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS et des autres nouveaux antidépresseurs suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, incluant un risque accru de pensées et de**

- comportements suicidaires par rapport au placebo.
- **Le petit dénominateur de la base de données des essais cliniques et la variabilité des taux des placebos empêche d'obtenir des conclusions fiables quant aux profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.**

Adultes et enfants : Données supplémentaires

- **Des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs ont révélé, chez l'adulte et chez l'enfant, des effets indésirables graves du type agitation alliés à des cas d'auto-agression ou d'agression envers les autres. Ces effets indésirables comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements sont survenus plusieurs semaines après le début du traitement.**

Tous les patients qui se font prescrire un antidépresseur, quel que soit leur âge, devraient être soumis à un suivi clinique étroit visant à déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportement suicidaire potentiel. Cela inclut la surveillance des changements émotifs et comportementaux se manifestant par une agitation.

Convulsions

Les patients doivent être avisés que les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion contient le même principe actif (chlorhydrate de bupropion) que d'autres médicaments. Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ne doivent PAS être administrés aux patients qui prennent un médicament contenant du chlorhydrate de bupropion (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les données sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ont révélé une fréquence de convulsions d'environ 0,1 % (3 sujets sur 3100 soumis à un suivi prospectif) chez les patients traités selon la fourchette posologique recommandée de 100 à 300 mg/jour. La fréquence des convulsions est passée à 0,4 % (4 sur 1000) à la dose de 400 mg/jour, c'est-à-dire à une dose supérieure aux doses recommandées. Les données pour le bupropion à libération immédiate ont révélé une fréquence de convulsions d'environ 0,4 % (soit 13 sujets sur 3 200 soumis à un suivi prospectif) chez les patients traités à des doses de 300 à 450 mg/jour. D'autres données accumulées pour la forme de bupropion à libération immédiate permettent de penser que la fréquence estimative des convulsions augmente de presque 10 fois entre 450 et 600 mg/jour. Étant donné les grandes variations parmi les sujets ainsi que dans leur capacité de métaboliser et d'éliminer le médicament, l'augmentation disproportionnée de la fréquence des convulsions avec l'accroissement de la dose commande la prudence dans l'établissement de la posologie.

Facteurs de risque de convulsions :

Il semble que le risque de convulsions lors de la prise de bupropion soit associé à la présence de facteurs prédisposants. Par conséquent, une extrême vigilance s'impose chez les patients qui présentent des facteurs prédisposants qui accroissent le risque de convulsions :

- convulsions antérieures (voir CONTRE-INDICATIONS);
- antécédents de traumatisme crânien;

- tumeur du système nerveux central (SNC);
- présence d'une insuffisance hépatique grave;
- consommation excessive d'alcool; dépendance aux opiacés, à la cocaïne ou aux stimulants;
- prise concomitante de médicaments qui abaissent le seuil convulsif, entre autres, antipsychotiques, antidépresseurs, lithium, amantadine, théophylline, corticostéroïdes systémiques, antibiotiques de type quinolone et antipaludéens;
- prise de stimulants ou d'anorexigènes en vente libre;
- diabète traité par des hypoglycémiantes oraux ou par l'insuline.

La liste des facteurs de risque ci-dessus, y compris les médicaments, ne doit pas être considérée comme exhaustive. Tous les facteurs prédisposants doivent être soigneusement examinés pour chaque patient.

Pour réduire au minimum le risque de crises convulsives :

- la dose quotidienne totale de BUPROPION SR ne doit pas dépasser 300 mg (la dose maximale recommandée)
- aucune dose unique de BUPROPION SR ne doit dépasser 150 mg, pour éviter des pics plasmatiques élevés de bupropion et/ou de ses métabolites.

Advenant une crise convulsive :

On devrait informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, ils doivent communiquer avec leur médecin ou être amené se rendre immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Ils doivent cesser de prendre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et ne jamais reprendre le traitement après avoir subi une crise convulsive associée aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ou à tout autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion.

Mésusage de BUPROPION SR par injection ou par inhalation

BUPROPION SR est destiné à l'utilisation orale seulement. L'inhalation de comprimés de bupropion broyés ou l'injection de comprimés de bupropion dissous a été rapportée, et peut conduire à une libération rapide du médicament, une absorption plus rapide par l'organisme et un éventuel surdosage. Des convulsions et/ou des décès ont été rapportés lorsque du bupropion a été administré par voie nasale ou par injection parentérale.

Glaucome à angle fermé

Comme avec d'autres antidépresseurs, le chlorhydrate de bupropion peut provoquer une mydriase, laquelle peut déclencher une attaque de glaucome à angle fermé chez un patient ayant des angles oculaires anatomiquement étroits. Les professionnels de la santé devraient dire aux patients de demander une aide médicale immédiate s'ils ressentent des douleurs oculaires ou s'ils perçoivent des changements au niveau de la vision ou un gonflement ou une rougeur à l'intérieur ou autour de l'œil.

Atteinte hépatique

Les résultats de deux études pharmacocinétiques à dose unique indiquent que l'élimination du bupropion est réduite chez tous les sujets présentant une atteinte hépatique de grade C selon la

classification de Child-Pugh et certains sujets atteints d'une forme plus bénigne de dysfonction hépatique. Étant donné les risques associés aux pics plasmatiques de bupropion et de l'accumulation du médicament, les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ne sont pas recommandés chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si jamais un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence. La dose ne doit pas dépasser 150 mg aux deux jours chez ces patients.

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique afin de déceler tout effet indésirable possible (insomnie, sécheresse buccale, convulsions) évoquant la présence d'une concentration élevée du médicament ou de ses métabolites (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Risque d'hépatotoxicité

Les rats auxquels on a administré pendant une longue période de fortes doses de bupropion ont affiché une augmentation de la fréquence de nodules hyperplasiques dans le foie ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire. Chez les chiens ayant reçu de façon prolongée de fortes doses de bupropion, diverses modifications histologiques ont été observées dans le foie, et les épreuves de laboratoire ont évoqué la présence de lésions hépatocellulaires bénignes.

Détérioration clinique et suicide

La possibilité de tentative de suicide chez les patients atteints d'une dépression profonde est inhérente à la maladie et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission notable. Les patients souffrant de dépression peuvent ressentir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires (suicidalité) pendant qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne se manifeste au cours des premières semaines ou plus du traitement, les patients devraient être étroitement observés pour toute détérioration clinique (y compris l'apparition de nouveaux symptômes) et de suicidalité, particulièrement au début d'un traitement et au moment d'un changement de la posologie, que ce soit à la hausse ou à la baisse. Une étroite supervision des patients à haut risque devrait être exercée lors de l'instauration du traitement et on devrait prendre en considération le besoin d'une hospitalisation. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

Il est à noter qu'une relation causale entre le traitement par les ISRS ou d'autres antidépresseurs de nouvelle génération et des gestes autodestructeurs ou nuisibles à autrui n'a pas été établie.

Afin de réduire le risque de surdosage, on prescrira la plus faible quantité possible de comprimés de BUPROPION SR (chlorhydrate de bupropion) pour un traitement approprié.

Réactions allergiques

Des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que prurit, urticaire, œdème de Quincke ou dyspnée, nécessitant des soins médicaux, ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le bupropion (1 à 3 patients sur 1000). De plus, dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas d'érythème polyforme, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc

anaphylactique ont été signalés spontanément en rapport avec l'usage du bupropion. Au cours d'essais cliniques contrôlés ou non contrôlés, des troubles dermatologiques - en particulier éruptions cutanées, prurit et urticaire - ont conduit à la cessation du traitement chez respectivement 1,5 % et 1,9 % des sujets recevant le bupropion. Advenant la survenue de réactions allergiques, anaphylactoïdes ou anaphylactiques (éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème et essoufflement) en cours de traitement, le patient doit cesser de prendre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et consulter un médecin.

Des cas d'arthralgie, de myalgie et de fièvre ont également été rapportés en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent simuler une maladie sérique.

Il faut cesser immédiatement de prendre le bupropion en présence de réactions d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité seront traités selon les pratiques médicales établies. Les cliniciens doivent savoir que des symptômes peuvent persister même après le retrait du médicament et que, par conséquent, un traitement clinique doit être dispensé. Durant la période de pharmacovigilance, il y a eu des rapports de réactions d'hypersensibilité chez des patients ayant consommé de l'alcool pendant qu'ils étaient sous bupropion. Comme il a été établi que l'alcool a contribué à ces réactions, les patients qui prennent du bupropion doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (voir Interaction avec l'alcool).

Agitation et insomnie

Lors d'essais contrôlés par placebo, on a constaté un plus grand nombre d'états d'agitation, d'anxiété et d'insomnie chez des patients ayant pris des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion que chez ceux du groupe placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE : ASSOCIATION POSSIBLE AVEC L'OCCURRENCE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION). Ces symptômes étaient parfois suffisamment importants pour nécessiter le retrait des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ou un traitement concomitant par sédatifs ou hypnotiques. L'insomnie peut être minimisée en évitant de le prendre au coucher et, si nécessaire, en diminuant la dose.

Psychose, confusion et autres phénomènes neuropsychiatriques

On a observé, chez des patients recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, divers signes et symptômes neuropsychiatriques, notamment idées délirantes, hallucinations, psychose, troubles de la concentration, paranoïa et confusion. Dans certains cas, ces signes et symptômes diminuaient après réduction de la dose ou arrêt du traitement.

Activation des psychoses et/ou des manies

Les antidépresseurs peuvent déclencher des épisodes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires durant la phase dépressive de leur maladie, et peuvent activer une psychose latente chez des patients particulièrement sensibles. On s'attend à ce que les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion entraînent des risques similaires.

Modification de l'appétit et du poids

Dans les essais cliniques, les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ont été associés à une perte de poids en fonction de la dose. Lors d'essais contrôlés de huit semaines, la perte

de poids moyenne chez les patients ayant terminé ces essais a été de 0,1 kg pour le groupe placebo, de 0,8 kg pour le groupe comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à 100 mg/jour, de 1,4 kg à 150 mg/jour et de 2,3 kg à 300 mg/jour. Si la perte de poids est un signe majeur de la maladie dépressive, la possibilité d'anorexie ou de diminution pondérale associée à la prise de chlorhydrate de bupropion doit être prise en considération.

Effets cardiovasculaires

En pratique clinique, une hypertension, parfois grave et nécessitant un traitement aigu, a été signalée chez des patients recevant du bupropion seul ou en association avec un traitement de remplacement de la nicotine. Ces effets ont été observés chez des patients présentant ou non des signes d'hypertension pré-existante.

Les données d'une étude comparative sur la désaccoutumance au tabac entre la préparation à libération prolongée de bupropion, la nicotine par voie transdermique (NVT), l'association de la préparation de bupropion à libération prolongée et de la NVT et enfin un placebo, indiquent une fréquence plus élevée d'hypertension survenant au cours du traitement chez les patients sous l'association bupropion à libération prolongée-NVT. Dans cette étude, 6,1 % des patients traités à l'aide de cette association ont présenté une hypertension durant le traitement par rapport à 2,5 %, 1,6 % et 3,1 % des patients recevant le bupropion à libération prolongée, la NVT et le placebo, respectivement. La majorité de ces patients présentaient des signes d'hypertension pré-existante. Trois patients (1,2 %) recevant l'association bupropion à libération prolongée-NVT, ainsi qu'un patient (0,4 %) traité à l'aide de la NVT seulement ont dû cesser de prendre le médicament à l'étude en raison d'une hypertension, comparativement à aucun des patients recevant le bupropion à libération prolongée ou le placebo. Il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle des patients qui reçoivent une association de bupropion et d'un produit de remplacement de la nicotine.

Il n'existe pas d'expérience clinique établissant l'innocuité du bupropion chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Par conséquent, la prudence s'impose avec ces groupes de patients. Dans une étude sur des patients dépressifs hospitalisés et souffrant d'insuffisance cardiaque stable, le bupropion a été associé à une augmentation de la tension artérielle en décubitus, entraînant l'abandon du traitement chez deux patients en raison d'une exacerbation de l'hypertension initiale.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP2D6)

Les médicaments dont l'efficacité repose sur une activation métabolique par le CYP2D6 (p. ex. le tamoxifène) pourraient être moins efficaces lorsque administrés en concomitance avec un inhibiteur du CYP2D6, comme le bupropion. Le bupropion ne devrait donc pas être administré en association avec le tamoxifène, et d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Atteinte hépatique

En raison de la variabilité des valeurs pharmacocinétiques observées chez des patients présentant une atteinte hépatique légère dans une étude pharmacocinétique à dose unique, le traitement des patients qui ont une atteinte hépatique légère ou modérée doit être institué à la dose minimale recommandée. Le bupropion n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et aussi POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique afin de déceler les effets indésirables pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Atteinte rénale

Le bupropion est en grande partie transformé en métabolites actifs dans le foie, et ces derniers subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés par les reins. Le traitement avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion des patients doit être amorcé à une dose réduite, car le bupropion et ses métabolites risquent, chez ces patients, de s'accumuler au-delà des concentrations habituelles. Il faut surveiller le patient de près afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, sécheresse buccale, crises convulsives) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

Risques professionnels

La prise de tout médicament psychotrope peut altérer le jugement ou les aptitudes motrices et cognitives. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre le risque de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machinerie dangereuse, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le médicament n'entrave pas leurs capacités.

Populations particulières

Grossesse, travail et accouchement : Comme aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte, les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ne doivent être utilisés durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

Exposition au cours du premier trimestre

Des données tirées du registre des grossesses ont révélé des malformations congénitales, notamment de nature cardiovasculaire (p. ex., malformations septales ventriculaires et auriculaires) après une exposition de la mère au cours du premier trimestre. Le bupropion devrait être administré aux femmes enceintes ou qui envisagent de tomber enceinte uniquement lorsque les avantages pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Exposition au cours du troisième trimestre

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont subi des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et un gavage. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. On a rapporté les observations cliniques suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité et pleurs incessants. La fréquence de ces symptômes peut varier d'un médicament à l'autre. Ces observations sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS ou d'autres récents antidépresseurs ou encore avec un syndrome de sevrage du médicament. Le médecin qui prescrit les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à une femme au troisième trimestre de sa grossesse devra soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Femmes qui allaitent: À l'instar de nombreux médicaments, le bupropion et ses métabolites passent dans le lait humain. Vu la possibilité de réactions indésirables graves provoquées par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez le nourrisson, il faut décider soit d'interrompre l'allaitement ou de cesser le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans) : Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ne sont pas indiqués chez les sujets de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Association possible avec des changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation. Voir aussi INDICATIONS, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières-Enfants).

Gériatrie : Des quelque 6000 patients ayant participé aux essais cliniques sur le bupropion en comprimés à libération prolongée (études sur la dépression et l'abandon du tabac), 275 étaient âgés d'au moins 65 ans et 47 avaient au moins 75 ans. En outre, plusieurs centaines de patients de 65 ans et plus ont pris part à des essais cliniques sur le bupropion à libération immédiate (études sur la dépression). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, d'autres données provenant de l'expérience clinique n'ont pas révélé non plus de différence dans la réponse thérapeutique entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes, bien que l'on ne puisse pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes; toutefois, une autre étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le bupropion est en grande partie transformé dans le foie en métabolites actifs, dont certains sont éliminés par les reins, tandis que d'autres subissent un métabolisme plus poussé avant d'être éliminés dans l'urine. Le risque de toxicité associé à ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Par conséquent, comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, il est recommandé de choisir avec soin la dose du médicament et de surveiller la fonction rénale de ces patients (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique ou rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les renseignements sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES sont fondés sur les données des essais cliniques effectués sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, la préparation de bupropion à libération prolongée pour le traitement de la dépression majeure. Les renseignements sur les effets indésirables supplémentaires liés à la préparation de bupropion à

libération prolongée ainsi qu'à la préparation de bupropion à libération immédiate sont donnés dans une sous-section distincte (voir Effets indésirables observés durant la mise au point et la période post-commercialisation du bupropion pour d'autres préparations ou indications).

Incidence des effets indésirables couramment observés lors des essais cliniques contrôlés

Les plus fréquents effets indésirables survenus durant les essais cliniques portant sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (incidence d'au moins 5 % et plus élevée vs le placebo) comprenaient : céphalées, constipation, bouche sèche, nausées, étourdissements, insomnie, tremblements et acouphène.

Effets indésirables entraînant la cessation du traitement

Lors d'études contrôlées par placebo chez des sujets dépressifs (987 patients recevant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, 385 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 7 % des patients du groupe comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et chez 3 % du groupe placebo. Les effets ayant le plus souvent conduit à la cessation du traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion comprenaient des troubles du système nerveux (2,2 %), principalement l'agitation, l'anxiété et l'insomnie; des affections cutanées (1,9 %), surtout des éruptions, le prurit et l'urticaire; des malaises généraux (1,0 %), principalement des céphalées; et des troubles digestifs (1,0 %), surtout des nausées. Deux patients du groupe comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ont cessé le traitement par suite d'hallucinations (auditives ou visuelles). Dans ces études, les taux de cessation prématurée du traitement en raison d'un effet indésirable étaient fonction de la dose.

Lors d'une étude ouverte, non contrôlée avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion (traitement de la phase aiguë et poursuite du traitement), 11 % des patients (361 sur 3100) ont cessé le traitement par suite d'un effet indésirable. Les effets indésirables conduisant à une cessation prématurée du traitement chez au moins 1 % des patients ont été les suivants : céphalées (1,1 %), nausées (1 %) et insomnie (1 %). Les effets indésirables conduisant à la cessation prématurée du traitement chez 0,5 % à 1 % des patients ont été les suivants : anxiété (0,8 %), éruptions cutanées (0,8 %), agitation (0,7 %), irritabilité (0,5 %) et étourdissements (0,5 %). Chez les patients (n = 1577) qui passèrent à la phase de poursuite du traitement après 8 semaines de traitement, 6 (0,4 %) ont abandonné par suite d'alopécie. Comme cette étude était non contrôlée, il n'est pas possible d'évaluer de façon fiable le rapport de cause à effet entre ces événements et le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le tableau 1 contient la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une incidence de 1 % ou plus chez les patients ayant pris part aux essais contrôlés par placebo et qui étaient plus

ignore jusqu'à quel point ces effets peuvent être associés aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion.

Généralités : Peu fréquents : frissons, œdème de la face, douleur thoracique musculosquelettique et photosensibilité. Rare : malaise.

Cardiovasculaire : Peu fréquents : hypotension orthostatique, accident vasculaire cérébral et vasodilatation. Rare : syncope. Ont également été observés : bloc AV complet, extrasystoles, hypotension, hypertension artérielle (parfois grave, voir PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires), infarctus du myocarde, phlébite et embolie pulmonaire.

Digestif : Peu fréquents : anomalie de la fonction hépatique, bruxisme, reflux gastrique, gingivite, glossite, augmentation de la salivation, ictère, ulcères buccaux, stomatite et soif. Rare : œdème de la langue. Ont également été observés : colite, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hépatite, perforation intestinale, lésions hépatiques, pancréatite et ulcère d'estomac.

Endocrinien : Ont également été observés : hyperglycémie, hypoglycémie et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

Sang et système lymphatique : Peu fréquent : ecchymoses. Ont également été observés : anémie, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopenie et thrombocytopenie.

Métabolisme et nutrition : Peu fréquents : œdème et œdème périphérique. A également été observé : glycosurie.

Locomoteur : Ont également été observés : arthrite, rigidité musculaire/ fièvre / rhabdomyolyse et faiblesse musculaire.

Système nerveux : Peu fréquents : anomalies de la coordination, dépersonnalisation, dysphorie, labilité émotionnelle, hostilité, hyperkinésie, hypoesthésie, idéation suicidaire et vertige. Rares : amnésie, ataxie, déréalisation et hypomanie. Ont également été observés : anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG), akinésie, aphasie, coma, délire, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, euphorie, syndrome extrapyramidal, hallucinations, hypokinésie, augmentation de la libido, réaction maniaque, névralgie, neuropathie, réaction paranoïde et mise en évidence d'une dyskinésie tardive.

Appareil respiratoire : Rares : bronchospasme/dyspnée. Ont également été observés : pneumonie et épistaxis.

Peau/Hypersensibilité : Rare : éruption maculopapuleuse. Ont également été observés : alopecie, hirsutisme, œdème de Quincke, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson. Arthralgie, myalgie et fièvre ont également été signalées en association avec une éruption cutanée et d'autres symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux de la maladie sérique.

Organes des sens : Peu fréquents : anomalies de l'accommodation et sécheresse oculaire. Ont également été observés : surdité, diplopie et mydriase.

Appareil urogénital : Peu fréquents : impuissance, polyurie, trouble de la prostate. Ont également été observés : éjaculation anormale, cystite, dyspareunie, dysurie, gynécomastie, ménopause, érection douloureuse, salpingite, incontinence urinaire, rétention urinaire et vaginite.

Convulsions

Les cas signalés après la commercialisation laissent croire que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion). Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* indiquent que le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par l'isoenzyme CYP 2B6 (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, il est possible qu'une interaction médicamenteuse se produise entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et les médicaments qui influent sur l'isoenzyme CYP 2B6 (p. ex. orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine et clopidogrel). Le thréohydrobupropion, un métabolite du bupropion, ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450. Peu de données ont été systématiquement recueillies sur le métabolisme des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments ou sur les effets des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion sur le métabolisme des autres médicaments avec lesquels il est administré.

Après l'administration de 100 mg de bupropion 3 fois par jour pendant 14 jours à 8 patients sains de sexe masculin, aucune preuve de l'induction de son propre métabolisme n'a pu être observée.

Comme le bupropion est fortement métabolisé, l'administration concomitante d'autres médicaments peut modifier son activité clinique. Certains médicaments peuvent notamment stimuler le métabolisme du bupropion (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, ritonavir et éfavirenz).

L'administration concomitante du bupropion avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP 2D6 n'a pas été étudiée de façon rigoureuse. Un traitement concomitant par des médicaments principalement métabolisés par cet isoenzyme (comme certains bêta-bloquants, antiarythmiques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques) devrait être entrepris à la plus faible dose de la plage posologique du médicament concomitant. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, on devrait envisager le besoin de réduire la dose du médicament d'origine, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.

Tamoxifène

Le tamoxifène est un pro médicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6. L'administration concomitante de ce médicament avec un puissant inhibiteur du CYP2D6 comme le bupropion peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'un métabolite primaire actif (l'endoxifène). Par conséquent, comme l'utilisation chronique d'inhibiteurs du CYP2D6 en concomitance avec le tamoxifène peut entraîner une baisse de l'efficacité du tamoxifène, le bupropion ne devrait pas être administré en association avec ce médicament, et d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Citalopram

Le citalopram (un ISRS) n'est pas principalement métabolisé par le CYP2D6. Toutefois, dans le cadre d'une étude (*étude croisée en trois périodes et par traitement séquentiel menée chez 30 volontaires en santé*), le bupropion a eu pour effet d'augmenter la C_{\max} et l'ASC du citalopram de 30 % et de 40 %, respectivement. Le citalopram n'a pas modifié de façon significative les propriétés pharmacocinétiques du bupropion dans cette étude.

Dans le cadre d'une étude séquentielle, ouverte et en deux phases menée chez 64 volontaires en santé, l'administration de ritonavir (à raison de 100 mg deux fois par jour ou de 600 mg deux fois par jour) ou l'administration biquotidienne de ritonavir à 100 mg en association avec du lopinavir à 400 mg (Kaletra[®]) a entraîné une diminution de l'exposition au bupropion (150-300 mg par jour) et à ses principaux métabolites, de l'ordre d'environ 20 à 80 % et de façon proportionnelle à la dose. De même, la prise unique d'éfavirenz à 600 mg pendant deux semaines a entraîné une diminution d'environ 55 % de l'exposition à une seule dose de 150 mg de bupropion par voie orale chez 13 volontaires en santé (âgés de 18 à 55 ans). Cet effet associé à l'association du ritonavir/Kaletra[®] et à l'éfavirenz, qui serait attribuable à l'induction du métabolisme du bupropion, peut être significatif sur le plan clinique. Chez les patients à qui l'on prescrit l'un ou l'autre de ces médicaments en plus du bupropion, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de bupropion. Il faut toutefois se garder de dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de bupropion. Les effets du bupropion sur les paramètres pharmacocinétiques de l'association du ritonavir/Kaletra[®] et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.

Interactions médicamenteuses

Médicaments métabolisés par le CYP 2D6 :

L'isoenzyme CYP 2D6 métabolise un grand nombre de médicaments, y compris la plupart des antidépresseurs (les ISRS et bon nombre d'agents tricycliques), les bêta-bloquants, les antiarythmiques et les antipsychotiques. Le bupropion n'est pas métabolisé par cette isoenzyme, mais le bupropion et l'hydroxybupropion sont des inhibiteurs du CYP 2D6 *in vitro*. Lors d'une étude effectuée chez 15 sujets de sexe masculin, âgés de 19 à 35 ans, qui accusaient un métabolisme marqué à l'égard du CYP 2D6, l'administration de doses quotidiennes de bupropion, à raison de 150 mg deux fois par jour, suivie d'une dose unique de 50 mg de désipramine a entraîné une augmentation moyenne de la C_{\max} , de l'ASC et de la $t_{1/2}$ de la désipramine, de deux, cinq et deux fois respectivement. Cet effet a persisté pendant au moins sept jours après la dernière dose de bupropion. L'administration concomitante du bupropion avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP 2D6 n'a pas été étudiée de façon rigoureuse. Cet effet a persisté pendant au moins sept jours

après la dernière dose de bupropion. L'administration concomitante du bupropion avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP 2D6 n'a pas été étudiée de façon rigoureuse.

Contre-indication de la coadministration de thioridazine :

L'antipsychotique thioridazine administré seul produit un allongement de l'intervalle QTc qui est associé à des arythmies ventriculaires graves telles que des torsades de pointe ainsi qu'à la mort subite. Comme cet effet semble lié à la dose, on s'attend à ce qu'une inhibition du métabolisme de la thioridazine augmente ce risque. Selon une étude menée *in vivo*, les médicaments qui inhibent le CYP 2D6 élèveraient la concentration plasmatique de la thioridazine. Par conséquent, l'usage concomitant de la thioridazine et des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).

Administration concomitante d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 2D6 :

On envisagera avec prudence l'administration concomitante du bupropion et d'autres médicaments métabolisés par le CYP 2D6, y compris certains antidépresseurs (p. ex., nortriptyline, imipramine, désipramine, paroxétine, fluoxétine, sertraline, venlafaxine), les antipsychotiques (halopéridol, rispéridone, p. ex.), les bêta-bloquants (p. ex., métoprolol, bisoprolol, carvedilol) et les antiarythmiques de type 1C (propafénone, flécaïnide, p. ex.). Le cas échéant, le médicament concomitant devrait être administré à la plus faible dose de la plage posologique au départ. Si le bupropion est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP 2D6, on devrait envisager le besoin de réduire la dose du médicament original, surtout lorsque ce dernier possède un coefficient thérapeutique étroit.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :

Des études effectuées sur les animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par un IMAO, la phénelzine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Cimétidine

Les effets de l'administration concomitante de cimétidine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs ont été analysés lors d'une étude croisée regroupant 24 volontaires jeunes et bien portants de sexe masculin, après administration orale de deux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à 150 mg, avec et sans 800 mg de cimétidine. Une dose unique de cimétidine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques estimatifs d'une dose unique de bupropion ou d'hydroxybupropion, et n'a causé qu'une augmentation faible mais statistiquement significative de l'ASC (16 %) et de la C_{max} (32 %) du thréohydro- et de l'érythro-bupropion associés.

Lamotrigine :

Dans une étude croisée à répartition aléatoire menée chez 12 volontaires en santé, l'administration de multiples doses de bupropion à libération prolongée par voie orale, à raison de 150 mg deux fois par jour, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de 100 mg de lamotrigine. En outre, elle a été associée à une augmentation de seulement 15 % de l'ASC du métabolite de la lamotrigine (glucuronide de lamotrigine), pourcentage jugé non significatif sur le plan clinique. L'effet de la lamotrigine sur les propriétés pharmacocinétiques du bupropion est inconnu.

Lévodopa et amantadine :

Des données cliniques limitées permettent de penser qu'il existe une plus forte incidence d'effets neuropsychiques indésirables, tels que la confusion, l'agitation et le délire, chez les patients recevant du bupropion conjointement avec de la lévodopa ou de l'amantadine. Des tremblements, de l'ataxie et des étourdissements ont aussi été signalés. L'administration des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à des patients prenant déjà de la lévodopa ou de l'amantadine doit s'effectuer avec prudence, une faible dose étant utilisée au départ puis augmentée graduellement.

Clopidogrel et ticlopidine :

On a démontré que le clopidogrel et la ticlopidine inhibent l'hydroxylation du bupropion catalysée par le CYP 2B6. En moyenne, on a noté une réduction de l'aire sous la courbe concentration plasmatique - temps (ASC) de l'hydroxybupropion de 52 % avec le clopidogrel et de 84 % avec la ticlopidine. L'ASC du bupropion a augmenté de 60 % avec le clopidogrel et de 85 % avec la ticlopidine. Par conséquent, l'administration concomitante de bupropion et du clopidogrel ou de la ticlopidine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bupropion et une réduction des concentrations d'hydroxybupropion. Cela pourrait affecter l'efficacité du bupropion et pourrait également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la concentration avec le bupropion, comme les convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, convulsions). Les patients qui prennent des médicaments destinés à réduire la coagulation sanguine (tels que du clopidogrel ou de la ticlopidine) nécessiteront probablement un ajustement de la posologie de bupropion.

Digoxine :

L'administration concomitante de digoxine et de bupropion peut réduire les taux de digoxine. Un rapport clinique suggère que lorsqu'il est administré environ 24 heures avant la digoxine, le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) réduit 1,6 fois l'ASC_{0 à 24 h} de la digoxine et augmente la clairance rénale 1,8 fois chez des volontaires en bonne santé. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'administration concomitante de comprimés de bupropion à libération prolongée et de digoxine est nécessaire.

Coadministration de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et de médicaments qui prédisposent aux crises convulsives :

On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex. antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes systémiques,) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On aura recours à de faibles doses initiales et à une augmentation graduelle de la dose, le cas échéant.

Autres médicaments agissant sur le SNC :

Le risque que pourrait présenter l'administration concomitante de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été évalué systématiquement. Par conséquent, la coadministration de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et de ces médicaments doit être envisagée avec prudence.

Interaction avec la nicotine par voie transdermique :

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires)

Interactions avec l'alcool :

Dans la période de post-commercialisation, il y a eu des rapports d'événements indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance réduite à l'alcool chez des patients qui avaient bu de l'alcool durant le traitement au bupropion. Des décès ont été rarement rapportés suite à cette association. Cependant, une relation causale n'a pas été déterminée. On devrait éviter de consommer de l'alcool durant un traitement au bupropion (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Facteur de risque de convulsion).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

BUPROPION SR (chlorhydrate de bupropion) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE : ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

Posologie recommandée et modification posologique

La dose de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion habituellement recommandée est de 100 mg à 150 mg, une fois par jour. Comme avec tous les antidépresseurs, il peut s'écouler plusieurs semaines avant que l'effet antidépresseur total de BUPROPION SR se fasse sentir. Chez les patients qui ne répondent pas à une dose de 150 mg/jour, celle-ci peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/jour. On ne devrait augmenter la dose qu'à intervalles d'au moins une semaine. **Pour réduire au minimum le risque de convulsions (voir MISES EN GARDE), les doses uniques de BUPROPION SR ne doivent pas dépasser 150 mg.** Les doses de BUPROPION SR supérieures à 150 mg/jour doivent être administrées en 2 prises quotidiennes, de préférence à intervalles d'au moins 8 heures.

Dose oubliée

On devrait prendre BUPROPION SR à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus que la dose quotidienne recommandée. Si l'on a manqué l'heure normale d'administration, on devrait sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

Administration

On doit conseiller aux patients d'ingérer les comprimés BUPROPION SR entiers avec un liquide et de NE PAS les mâcher, les fractionner, les écraser, ni de les altérer d'une manière ou d'une autre pouvant modifier la vitesse de libération du bupropion.

Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre :

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération tard durant le troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et le gavage (voir PRÉCAUTIONS). Lors du traitement avec BUPROPION SR d'une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin doit soigneusement prendre en considération les risques possibles et les bienfaits d'un tel traitement. Le médecin doit considérer la réduction progressive de BUPROPION SR durant le troisième trimestre.

Personnes âgées ou patients affaiblis :

Il n'existe aucun essai pharmacocinétique ou thérapeutique ayant étudié systématiquement les doses nécessaires chez les patients âgés ou affaiblis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme, chez ces patients, la clairance du bupropion et de ses métabolites peut être réduite, et/ou la sensibilité aux effets indésirables des psychotropes augmentée, le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion devrait être institué à la plus faible dose recommandée (100 mg/jour).

Atteinte hépatique :

Atteinte hépatique légère ou modérée : Étant donné la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du bupropion chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (grade A ou B selon la classification Child-Pugh), le traitement par BUPROPION SR devrait être institué à la plus faible dose recommandée. La dose d'entretien peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La prudence est de mise étant donné qu'on ne dispose d'aucune expérience clinique avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez les patients qui présentent une atteinte hépatique (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atteinte grave : Étant donné les risques associés aux pics plasmatiques de bupropion et à l'accumulation du médicament, BUPROPION SR n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Cependant, si jamais un tel traitement est jugé nécessaire par le clinicien, il faut procéder avec une extrême prudence (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dose ne doit pas dépasser 150 mg par jour ou 150 mg aux deux jours chez ces patients. Toute réduction théorique de la dose fondée sur les résultats des études pharmacocinétiques peut entraîner des concentrations toxiques de médicaments chez ce groupe de patients (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atteinte rénale :

BUPROPION SR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une atteinte rénale en raison du risque d'accumulation du médicament, et il faut envisager une réduction de la fréquence d'administration, de la dose ou des deux (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique ou rénale afin de déceler les effets indésirables (p. ex. insomnie, sécheresse buccale, crises convulsives) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

Pédiatrie :

BUPROPION SR n'est pas indiqué chez les sujets de moins de 18 ans (voir INDICATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET EMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION).

SURDOSAGE

Surdosage chez l'humain

En plus des événements rapportés dans la section Effets indésirables, le surdosage a entraîné des symptômes comprenant somnolence, perte de conscience, état de mal épileptique et changements à l'ECG comme des troubles de la conduction (incluant la prolongation du complexe QRS) ou des arythmies; des cas de décès ont été signalés. Une prolongation de l'intervalle QTc a également été observée, mais celle-ci était généralement associée à un allongement du complexe QRS et à une augmentation de la fréquence cardiaque. Trois cas de surdosage avec des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3000 mg de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion a vomie rapidement après le surdosage; sa vue était brouillée et il a eu des étourdissements. Un autre patient s'est senti confus, nauséux, léthargique et énervé et est entré en convulsions après avoir avalé une « poignée » de comprimés. Le troisième sujet, ayant ingéré 3600 mg de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et une bouteille de vin, a eu des nausées, des hallucinations visuelles et était " sonné ". Il n'y a pas eu de séquelles dans les trois cas.

Les autres données contenues dans cette section reposent sur l'expérience clinique de surdosage avec le bupropion à libération immédiate. Treize surdosages se sont produits au cours des essais cliniques. Douze sujets ont ingéré 850 à 4200 mg et se sont rétablis sans séquelles importantes. Un patient ayant absorbé 9000 mg de bupropion à libération immédiate et 300 mg de tranlycypromine a subi une crise de grand mal et s'est rétabli sans séquelle.

Depuis sa commercialisation, on a rapporté des surdosages de la formulation à libération immédiate de bupropion ont été rapportés. Des convulsions sont survenues dans à peu près le tiers des cas. D'autres réactions graves observées avec des doses excessives de la formulation à libération immédiate de bupropion seul comprenant des hallucinations, l'évanouissement et une tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage polymédicamenteux impliquant la formulation à libération immédiate de bupropion, on a noté les symptômes suivants : fièvre, rigidité musculaire, rhabdomyolyse, hypotension, stupeur, coma et insuffisance respiratoire.

Bien que la plupart des patients se soient remis sans séquelle, de rares décès liés au surdosage de la formulation à libération immédiate de bupropion seul ont été enregistrés chez des patients qui avaient absorbé des doses importantes de la formulation à libération immédiate de bupropion. Des convulsions multiples incontrôlables, une bradycardie, une défaillance cardiaque et un arrêt cardiaque précédant le décès ont été signalés.

Traitement du surdosage

L'hospitalisation est recommandée en cas de surdosage. Dégager les voies respiratoires et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Surveiller le rythme cardiaque (ECG) et les signes vitaux. Une surveillance par électroencéphalographie est également recommandée au cours des 48 premières heures après l'ingestion. De plus, les mesures d'appoint habituelles sont recommandées pour soulager les symptômes. Il est déconseillé de provoquer des vomissements. Dans les cas où l'ingestion est récente ou en présence de symptômes, on peut effectuer un lavage gastrique à l'aide d'un tube oro-gastrique de gros calibre en assurant la protection adéquate des voies respiratoires, au besoin.

On doit administrer du charbon activé. Dans les cas de surdose de bupropion, aucune expérience n'a été tentée concernant le recours à une diurèse forcée, à la dialyse, à l'hémoperfusion ou à la transfusion totale. On ne connaît aucun antidote spécifique du bupropion.

Étant donné que les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion sont associés à un risque de crises convulsives lié à la dose, on doit envisager l'hospitalisation si une surdose est soupçonnée. D'après les études chez l'animal, il est recommandé de traiter les crises convulsives à l'aide d'une benzodiazépine administrée par voie intraveineuse et d'autres mesures d'appoint, comme il convient.

Dans le traitement d'un surdosage, on ne peut écarter la possibilité d'une ingestion de substances multiples. Le médecin doit songer à communiquer avec un centre antipoison pour obtenir un complément d'information sur le traitement d'un surdosage. Pour obtenir les numéros de téléphone des centres antipoison homologués, consulter le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS).

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de bupropion est un antidépresseur de la classe des aminocétones. Il n'est pas chimiquement apparenté aux antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ni à d'autres antidépresseurs connus. Sa structure ressemble de très près à celle du diéthylpropion; il est apparenté aux phényléthylamines.

Mode d'action

Le mode d'action antidépressive du bupropion est inconnu, mais on présume que cette action est transmise par les mécanismes noradrénergiques (et, peut-être, dopaminergiques), plutôt que par les mécanismes sérotoninergiques. D'après les études précliniques, le bupropion bloque le recaptage de la norépinéphrine (NE) et de la dopamine. Son principal métabolite, l'hydroxybupropion, qui existe chez l'homme à des taux sanguins 10 à 20 fois plus élevés que le bupropion, ne bloque que le recaptage de la norépinéphrine.

Le mode d'action non-sérotoninergique du bupropion contribue probablement à son profil d'effets indésirables distinct qui inclut de faibles taux de dysfonction sexuelle et de somnolence.

Pharmacodynamique

In vitro, le bupropion et ses principaux métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs bêta-adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT1A, de la glycine et de l'adénosine, et ils constituent seulement de faibles bloqueurs des récepteurs α -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs α 2-adrénergiques, 5-HT2 et cholinergiques muscariniques. Des concentrations élevées de bupropion et de ses principaux métabolites ne bloquent pas l'activité des monoamine-oxydases A et B. Le bupropion et ses

principaux métabolites ne présentent aucune affinité significative pour le système du transport de la 5-HT.

Pharmacocinétique

Absorption : Le bupropion n'a pas été administré à l'humain par voie intraveineuse. C'est la raison pour laquelle la biodisponibilité absolue des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez l'humain n'est pas encore déterminée. Chez le rat et le chien, les études ont révélé que la biodisponibilité du bupropion se situait entre 5 % et 20 %. Après administration orale de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales du bupropion sont atteintes dans les 3 heures. Lors de deux essais à dose unique de 150 mg, les concentrations maximales (C_{max}) moyennes atteintes ont été de 91 et de 143 ng/mL. À l'état d'équilibre, la C_{max} moyenne est de 136 ng/mL après administration d'une dose de 150 mg toutes les 12 heures.

Trois études auprès de volontaires sains suggèrent que l'exposition au bupropion pourrait augmenter lorsque les comprimés de bupropion à libération soutenue sont administrés avec des aliments. Dans ces trois études, les concentrations plasmatiques maximales de bupropion ont augmenté de 11 %, 16 % et 35 % lorsque pris avec des aliments. L'exposition globale au bupropion (aire sous la courbe) a augmenté de 17 %, 17 % et 19 % dans les trois études.

Distribution : Les tests *in vitro* indiquent que le bupropion est lié dans une proportion de 84 % aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations atteignant 200 mcg/mL. L'importance de la fixation protéique de l'hydroxybupropion est similaire à celle observée dans le cas du bupropion, alors que la fixation protéique du métabolite thréohydrobupropion est environ deux fois moins importante que celle du bupropion. Le volume de distribution (V_{ss}/F) estimatif après administration d'une dose unique de 150 mg à 17 patients est de 1950 L (coefficient de variation de 20 %).

Métabolisme : Le bupropion est métabolisé dans des proportions considérables chez l'humain. On compte trois métabolites actifs du bupropion : l'hydroxybupropion et deux isomères amino-alcools, soit le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Ces métabolites sont formés par hydroxylation du groupe tert-butyle et/ou par réduction du groupe carbonyle du bupropion. L'oxydation de la chaîne latérale du bupropion entraîne la formation d'un conjugué glycine de l'acide méta-chlorobenzoïque, qui est alors éliminé comme principal métabolite urinaire. Lors d'études précliniques pour prévoir l'action antidépressive, on a observé que la puissance de l'hydroxybupropion est comparable à celle du bupropion, tandis que les autres métabolites sont de deux à dix fois moins puissants que le bupropion. Ce phénomène peut revêtir une importance clinique, étant donné que les concentrations plasmatiques des métabolites dépassent celles du bupropion.

Les résultats obtenus *in vitro* indiquent que la biotransformation du bupropion en hydroxybupropion est catalysée surtout par l'isoenzyme CYP 2B6 et, dans une bien moindre proportion, par les isoenzymes CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. On n'a pas observé de quantités détectables d'hydroxybupropion avec les isoenzymes CYP 1A1 et CYP 2D6. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas à la formation du thréohydrobupropion. Chez l'humain, après administration d'une dose unique de 150 mg de bupropion, le pic plasmatique de l'hydroxybupropion est atteint approximativement dans les 6 heures. À l'état d'équilibre, le pic

plasmatique de l'hydroxybupropion est environ 10 fois celui de la molécule mère. L'ASC de l'hydroxybupropion, à l'état d'équilibre, est environ 17 fois supérieure à celle du bupropion. Le délai d'atteinte du pic plasmatique des métabolites érythrohydrobupropion et thréohydrobupropion est similaire à celui observé dans le cas de l'hydroxybupropion, et les ASC constatées à l'état d'équilibre sont respectivement 1,5 et 7 fois supérieures à celle du bupropion.

Étant donné que le bupropion est en grande partie métabolisé, il comporte un risque d'interaction avec d'autres médicaments, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2B6. Bien que le bupropion ne soit pas métabolisé par le CYP 2D6, une interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Élimination : Au cours de deux études sur l'administration d'une dose unique (150 mg), la clairance apparente (Cl/F moyenne (\pm % du CV) était de 135 (\pm 20 %) et de 209 L/h (\pm 21 %). Après administration prolongée de 150 mg de bupropion hydrochloride SR toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 34), la Cl/F moyenne à l'état d'équilibre a été de 160 L/h (\pm 23 %). La demi-vie d'élimination moyenne du bupropion a été d'environ 21 heures après une série d'essais. Lors d'une étude sur l'administration de doses multiples, les demi-vies des métabolites ont été estimées à 20 heures (25 %) pour l'hydroxybupropion, à 37 heures (35 %) pour le thréohydrobupropion et à 33 heures (30 %) pour l'érythrohydrobupropion. Les concentrations plasmatiques du bupropion et des métabolites à l'état d'équilibre sont atteintes respectivement dans les 5 et 8 jours. Après administration orale de 200 mg de ¹⁴C-bupropion chez l'humain, 87 % et 10 % respectivement de la dose radioactive sont retrouvés dans l'urine et les fèces. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée sans avoir subi de transformation n'est que de 0,5 %. Le bupropion et ses métabolites présentent une cinétique linéaire après administration à long terme de 150 à 300 mg/jour.

Populations particulières et états pathologiques

Les facteurs ou les affections modifiant la capacité métabolique (comme une hépatopathie, l'insuffisance cardiaque, l'âge, une médication concomitante, etc.) ou l'élimination pourraient avoir une influence sur le degré et la vitesse de l'accumulation des métabolites actifs du bupropion. L'élimination des principaux métabolites du bupropion peut être influencée par une dysfonction rénale ou hépatique parce que ces métabolites sont des composants modérément polaires et qu'ils sont probablement soumis à un autre métabolisme ou à une conjugaison dans le foie avant l'élimination urinaire.

Pédiatrie : La pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion chez les personnes de moins de 18 ans n'a pas encore été établie.

Gériatrie : Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique du bupropion et de ses métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés, mais une analyse des concentrations de bupropion à l'état d'équilibre provenant de plusieurs études d'efficacité sur la dépression effectuées auprès de patients recevant des doses de 300 à 750 mg/jour en trois prises n'a établi aucune relation entre l'âge (18 à 83 ans) et la concentration plasmatique du bupropion. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de bupropion a montré que le sort du bupropion et de ses métabolites chez des personnes âgées était similaire à celui observé chez des sujets plus jeunes. Ces données portent à croire que l'âge n'a pas d'effet notable sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude sur la

pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples a indiqué qu'une accumulation du bupropion et de ses métabolites risquait davantage de se produire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ainsi que POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Race : L'influence de la race (asiatique, noir, caucasien) sur la pharmacocinétique du bupropion (comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération immédiate) a été évaluée en se basant sur les données regroupées et normalisées de la dose provenant de cinq études auprès de volontaires sains. La comparaison des valeurs pharmacocinétiques n'a détecté aucune différence importante entre les races par rapport à l'ASC ($p = 0,5564$) et la C_{\max} ($p = 0,8184$).

Atteinte hépatique : L'effet d'une atteinte hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux études à dose unique, l'une chez des sujets souffrant d'hépatopathie alcoolique et l'autre, chez des sujets atteints d'une cirrhose légère à grave.

La première étude portait sur huit personnes souffrant d'hépatopathie alcoolique et huit témoins appariés bien portants. Bien que les valeurs moyennes d'ASC n'aient pas été significativement différentes, les valeurs d'ASC de la molécule mère, le bupropion, et du principal métabolite, l'hydroxybupropion, ont montré plus de variations chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique et une élévation d'environ 50 % par rapport à celles des volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne du principal métabolite, l'hydroxybupropion, était significativement plus longue, de 40 % environ, chez les sujets atteints d'hépatopathie alcoolique que chez les volontaires bien portants (32 ± 14 heures et 21 ± 5 heures respectivement). Pour tous les autres paramètres pharmacocinétiques, tant de la molécule mère que des métabolites, les différences entre les deux groupes étaient minimales.

La deuxième étude a été menée auprès de 17 sujets présentant une atteinte hépatique ($n = 9$, atteinte légère ou de stade A selon la classification de Child-Pugh; $n = 8$, atteinte grave ou de stade C selon la classification de Child-Pugh) ainsi que huit témoins appariés bien portants. Dans le groupe présentant une atteinte grave, la valeur d'ASC moyenne du bupropion était trois fois plus élevée que les valeurs témoins, la clairance moyenne étant réduite en proportion. La demi-vie plasmatique et la C_{\max} moyennes étaient plus élevées, de 40 % et de 70 % respectivement. Quant aux principaux métabolites, leur ASC moyenne montrait une hausse d'environ 30 à 50 %, la clairance moyenne étant réduite proportionnellement. La C_{\max} moyenne était réduite de 30 à 70 %, tandis que la demi-vie plasmatique moyenne était trois fois plus élevée.

Dans le groupe présentant une atteinte légère, bien qu'il n'y ait pas eu de hausse statistiquement significative des valeurs moyennes par rapport aux témoins, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques était plus marquée chez les sujets atteints; chez un sous-groupe de un à trois sujets (selon le paramètre pharmacocinétique examiné), les valeurs individuelles se situaient dans l'intervalle observé chez les sujets gravement atteints. En ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques des principaux métabolites, les différences entre les groupes étaient minimales.

Le traitement des patients souffrant d'une atteinte hépatique devrait être institué selon une posologie réduite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effet du tabagisme : Lors d'une étude à dose unique, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative, entre les fumeurs et les non-fumeurs, dans la pharmacocinétique du bupropion ou de ses principaux métabolites.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de BUPROPION SR devraient être conservés entre 15°C et 25 °C, dans un endroit sec. Garder le contenant hermétiquement fermé. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés à libération prolongée de BUPROPION SR à 100 mg sont des comprimés ronds, biconvexes, de couleur aquamarine et pelliculés, portant l'inscription «E» au-dessus de « 410 » d'un côté et aucune marque de l'autre.

Chaque comprimé de 100 mg contient la quantité de chlorhydrate de bupropion indiquée sur l'étiquette et les ingrédients inactifs suivants : acide chlorhydrique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, eau, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque bleue FD&C numéro 1, polyéthylène glycol, polysorbate et stéarate de magnésium.

Les comprimés de BUPROPION SR à 100 mg sont offerts en bouteilles de 30, 60, 100 et 500 comprimés.

Les comprimés à libération prolongée de BUPROPION SR à 150 mg sont des comprimés ronds, biconvexes, de couleur prune et pelliculés, portant l'inscription «E» au-dessus de « 415 » d'un côté et aucune marque de l'autre.

Chaque comprimé de 150 mg contient la quantité de chlorhydrate de bupropion indiquée sur l'étiquette et les ingrédients inactifs suivants : acide chlorhydrique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, eau, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque bleue FD&C numéro 2, laque rouge FD&C numéro 40, polyéthylène glycol, polysorbate et stéarate de magnésium.

Les comprimés de BUPROPION SR à 150 mg sont offerts en bouteilles de 30, 60, 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

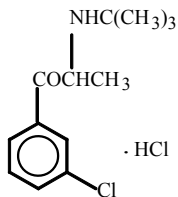
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de bupropion

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$, 276,2 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

pH d'une solution aqueuse à 2%: 5,0

Solubilité : Librement soluble dans le méthanol, soluble dans l'eau et l'éthanol, très légèrement soluble dans l'acétone.

Description : Le chlorhydrate de bupropion est une poudre cristalline de couleur blanche à presque blanche, exhalant une légère odeur caractéristique et dont la solubilité maximale dans l'eau est de 312 mg/mL à 25 °C.

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion dans le traitement de la dépression modérée a été systématiquement évaluée, avec des doses allant de 50 à 400 mg/jour, dans trois études multicentriques, avec répartition aléatoire, contrôle placebo, double insu et groupes parallèles, portant sur 1420 patients, dont 1021 ont reçu des doses actives de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et 399 un placebo. Chaque étude comportait une phase initiale d'une semaine pour identifier et exclure les patients sensibles à l'effet placebo, suivie d'une phase thérapeutique de 8 semaines.

La réponse au traitement a été évaluée à intervalles réguliers au moyen des échelles suivantes : échelles de dépression de Hamilton (HAMD), échelle de gravité clinique globale (CGI-S) et échelle de l'amélioration clinique globale (CGI-I). Les résultats observés ainsi que les derniers résultats reportés ont été analysés.

Lors d'une première étude comparant des doses quotidiennes fixes de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion de 150 mg une fois par jour (n = 121) ou de 300 mg en deux prises de 150 mg par jour (n = 120) avec un placebo (n = 121), les scores au HAM-D, à la CGI-S (modification par rapport aux valeurs de départ) et à la CGI-I pour les deux groupes de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion au terme de l'étude étaient notablement supérieurs, du point de vue statistique, au placebo. Les deux groupes traités ont révélé la même amplitude d'amélioration durant l'essai.

Lors d'une seconde étude, les participants ont reçu des doses quotidiennes fixes de 100 mg, de 200 mg, de 300 mg ou de 400 mg (administrées en 2 doses fractionnées) de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion ou un placebo. Les différences dans la cotation moyenne étaient constamment plus marquées dans les groupes recevant un traitement actif, par rapport au placebo, à compter du 21 jour. À la fin, les cotes atteintes par le groupe recevant 100 mg étaient statistiquement supérieures à celles du groupe placebo sur toutes les échelles de dépression, alors que les groupes ayant reçu des doses plus fortes ont obtenu des résultats semblables mais non statistiquement significatifs.

Une troisième étude a été menée afin de comparer les effets de deux doses variables, l'une allant de 50 à 150 mg/jour (administrée en une prise) et l'autre de 100 à 300 mg (en 2 doses fractionnées), avec ceux d'un placebo (n = environ 150 patients par groupe). La dose minimale a tout d'abord été administrée, puis portée graduellement, sur une période de 7 jours, à la dose la plus élevée tolérée par le patient. Les chercheurs avaient ainsi la possibilité de diminuer la dose lorsque des doses plus élevées n'étaient pas bien tolérées. La dose quotidienne moyenne, calculée à partir du 8 jour, était de 144 mg pour le groupe recevant de 50 à 150 mg et de 276 mg pour le groupe recevant de 100 à 300 mg. Ces résultats indiquent que, pendant toute la durée du traitement, la majorité des patients ont pu recevoir, en fonction de leur groupe, la dose maximale permise. À la fin de l'étude, les mesures de l'efficacité pour le groupe 50 à 150 mg/jour ont révélé une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo. Le groupe recevant la plus forte dose a suivi un schéma similaire, mais n'a pas obtenu de résultats statistiquement significatifs. Une analyse finale combinée de tous les patients traités à l'aide de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de

bupropion au cours de l'essai a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo pour toutes les mesures de l'efficacité.

En résumé, les patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion à raison de 100 mg à 150 mg/jour en doses uniques ou fractionnées ont présenté une amélioration, comparativement au placebo, sur les points principaux des échelles de la dépression. La réponse clinique ne s'est pas améliorée avec l'augmentation des doses, ce qui indique une relation fixe entre la dose et l'effet dans la gamme des doses étudiées.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie

Le bupropion est un nouvel antidépresseur atypique, possédant des propriétés légèrement stimulantes sur le SNC. Selon des données récentes, la pharmacologie du bupropion serait attribuable dans une proportion importante à l'un de ses deux principaux métabolites, l'hydroxybupropion. Le bupropion et l'hydroxybupropion sont efficaces dans les modèles utilisant des animaux pour prévoir l'activité antidépressive du produit chez l'humain. Cette activité antidépressive semble s'effectuer par l'intermédiaire des voies empruntées par la norépinéphrine et reposer sur la capacité du bupropion et de l'hydroxybupropion à bloquer le recaptage de la noradrénaline.

Comme d'autres antidépresseurs, le bupropion et l'hydroxybupropion réduisent les potentiels d'action des neurones renfermant de la norépinéphrine dans le locus cœruleus. Cet effet est dépendant des réserves présynaptiques en norépinéphrine et peut être bloqué par les antagonistes α -adrénergiques. Les propriétés légèrement stimulantes du bupropion semblent attribuables à son effet inhibiteur faible sur le recaptage de la dopamine. Cet effet se produit à des doses plus élevées que celles qui sont nécessaires à l'activité antidépressive. Le médicament n'a aucun effet pharmacologique pertinent sur la sérotonine (5-HT).

Le bupropion et ses métabolites inhibent faiblement mais sélectivement la capture de la dopamine par des synaptosomes issus du striatum du rat ou de la souris, à des concentrations beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez des patients recevant 450 mg de bupropion. Le bupropion et l'hydroxybupropion ont un effet d'inhibition comparable sur la recapture de [³H]-l norépinéphrine par des synaptosomes provenant de l'hypothalamus de souris ou de rat. Le métabolite thréo-amino-alcool est de 2 à 3 fois moins efficace ($CI_{50} = 10-16$ mcM). Les concentrations plasmatiques de l'hydroxybupropion atteintes chez les patients sont suffisamment élevées pour être, à elles seules, responsables de l'inhibition de la recapture de la norépinéphrine.

In vitro, le bupropion et ses métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs (β -adrénergiques, dopaminergiques, du GABA, des benzodiazépines, de la 5-HT_{1A}, de la glycine et de l'adénosine, et ils constituent seulement de faibles bloqueurs des récepteurs α -adrénergiques présents dans le cerveau du rat, ainsi que des récepteurs α_2 -adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT₂ et cholinergiques muscariniques.

Pharmacodynamique

L'administration par voie intraveineuse (IV) de fortes doses de bupropion n'a eu aucun effet indésirable prolongé sur l'appareil cardiovasculaire du chien (dose cumulative de 13-50 mg/kg) ni sur celui du chat (18,5 mg/kg). L'injection par bolus IV a provoqué des baisses passagères (< 10 min.) significatives de la tension artérielle moyenne et du débit cardiaque, liées à la dose, avec des effets variables sur la fréquence cardiaque. Les effets constatés après administration par bolus ont été beaucoup plus importants que ceux obtenus après perfusion des doses. Ces effets sont très vraisemblablement liés aux fortes concentrations plasmatiques passagères (environ 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques thérapeutiques chez l'humain et aux concentrations plasmatiques associées à la DE₅₀ pour l'effet antidépresseur chez la souris) ainsi qu'à l'activité de type anesthésique locale. Pour toutes les doses étudiées, les effets sur l'ECG étaient complètement liés à la fréquence cardiaque; aucun changement n'a été constaté quant aux intervalles PR, QRS ou QTc. Aucune arythmie n'a été observée.

L'administration orale de fortes doses n'a produit aucun effet délétère sur l'appareil cardiovasculaire chez le chien conscient (25 mg/kg) et le rat normotendu (25-50 mg/kg). Chez le chien anesthésié, de faibles effets passagers liés à la dose ont été observés quant à la réaction de la tension artérielle à l'apport de noradrénaline et de tyramine exogènes. Le bupropion était environ 10 fois plus faible que l'imipramine à cet égard. Le médicament est essentiellement dépourvu d'activité sympathomimétique chez le chien et le chat.

Pharmacocinétique

Le métabolisme et le sort du bupropion dans l'organisme ont fait l'objet d'études précliniques effectuées sur la souris, le rat, le lapin et le chien. Plus récemment, des études toxicocinétiques visant à comparer les ingrédients des préparations à libération prolongée et à libération immédiate ont été menées chez le rat.

Qualitativement, les animaux (souris, rat, lapin et chien) produisent les mêmes métabolites présents chez l'homme (voir structures décrites ci-dessous), mais on constate des différences quantitatives marquées, celles de la souris s'apparentant le plus aux données humaines. Chez l'animal, l'activité pharmacologique des principaux métabolites (par rapport à celle du bupropion) est attribuable à 57 % à l'hydroxybupropion (306U73) et à 21 % aux métabolites isomériques, l'érythrohydrobupropion (484U73) et le thréohydrobupropion (17U67). Les métabolites acides, acide m-chlorobenzoïque et acide m-chlorohippurique, ne présentent pas d'activité pharmacologique pertinente. Aux doses thérapeutiques chez l'humain, les concentrations à l'état d'équilibre du principal métabolite, l'hydroxybupropion, sont 10 à 20 fois supérieures (ASC et C_{max}) à celles du bupropion. Des rapports de cet ordre peuvent se produire chez l'animal soumis à des doses répétées, mais cela par suite de l'induction du métabolisme du bupropion entraînant elle-même une forte baisse des concentrations de la molécule mère, plutôt qu'à la suite d'une augmentation des concentrations des métabolites. Une telle induction n'a pas été observée chez l'humain. Le bupropion et ses métabolites ont une demi-vie de 20 à 40 h chez l'humain, alors que celle-ci est habituellement de 1 à 2 h chez l'animal. Les métabolites isomériques, l'érythrohydrobupropion et le thréohydrobupropion, ont également été décelés chez ces espèces animales, mais leurs concentrations plasmatiques étaient nettement inférieures à celles du

libération immédiate. L'ASC du bupropion était équivalente et les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC pour les trois métabolites détectables du bupropion étaient équivalents. Donc, à l'état d'équilibre, les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion et de la formulation à libération immédiate du bupropion étaient essentiellement bioéquivalents pour le bupropion et les trois plus importants métabolites.

TOXICOLOGIE

Trois études de toxicité aiguë (DL₅₀) ont été menées chez la souris et le rat, à des doses allant de 175 à 700 mg/kg. La DL₅₀ observée chez les rats Long Evans mâles est de 263 mg/kg; elle est de 636 mg/kg chez les souris CD-1 femelles. Convulsions, ataxie, perte du réflexe de redressement, dyspnée, prostration, salivation et ptosis constituent les signes cliniques observés lors de ces études.

Cinq études de toxicité à doses répétées ont été menées chez le rat. Lors d'une étude de 14 jours sur la toxicité orale chez le rat, une augmentation réversible, associée à la dose, dans le poids absolu et relatif du foie (environ 5 à 30 %) a été notée à la fin de l'administration chez les mâles et les femelles dans tous les groupes traités. Les doses utilisées dans cette étude étaient de 0, 100, 200 et 300 mg/kg/jour. Cette augmentation du poids du foie était liée à la production d'enzymes microsomiales. Aucune autre modification liée au traitement n'a été observée. Lors d'une étude de 90 jours, on a constaté une irritabilité et une incontinence urinaire liées à la dose. Une augmentation du poids du foie liée à la dose a été notée. La posologie utilisée allait jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Dans une étude de 55 semaines chez le rat, une augmentation, liée à la dose, de la fréquence de la coloration jaune du poil autour de la région ano-génitale a été observée. D'autres observations ont été une substance brune sèche autour du museau et de la bouche et de l'humidité autour de la bouche, particulièrement peu de temps après l'administration du médicament. Aucun effet lié au médicament n'a été constaté quant au poids corporel, à l'apport alimentaire, à l'hématologie, à la biochimie ou à l'analyse d'urine. Aucun signe pathologique macroscopique lié au médicament n'a été noté. On a constaté des augmentations statistiquement significatives du poids moyen du foie et du rein dans tous les groupes traités, ainsi qu'une légère augmentation du pigment ferreux positif dans la rate des mâles à la posologie de 100 mg/kg/jour.

Lors d'études à l'aide de doses répétées chez le chien, administrées pendant une période allant jusqu'à 50 semaines, on a constaté à l'occasion une augmentation de la salivation, des vomissements et une sécheresse du museau ou de la bouche. Des tremblements et une faiblesse ont généralement été observés avec 150 mg/kg/jour. Une diminution faible ou modérée de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes totaux, à une fréquence liée à la dose, a été notée dans la plupart des intervalles d'analyse.

Les rats auxquels on a administré pendant une longue période de fortes doses de bupropion ont affiché une augmentation de la fréquence de nodules hyperplasiques dans le foie ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire. Chez les chiens ayant reçu de façon prolongée de fortes doses de bupropion, diverses modifications histologiques ont été observées dans le foie, et les épreuves de laboratoire ont évoqué la présence de lésions hépatocellulaires bénignes.

L'augmentation du poids du foie associée à une hypertrophie chez les rats et les chiens sont fréquemment observées dans les liée à la dose a été notée dans les tests biologiques à vie avec des doses élevées de médicaments qui sont de forts connus pour être des inducteurs d'enzymes microsomales. Une telle induction enzymatique a été notée chez les animaux mains non chez les humains ayant pris le bupropion. De plus, les données disponibles chez l'homme n'indiquent pas de toxicité hépatique associée au bupropion à libération immédiate ou prolongée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études à vie sur la cancérogénicité ont été effectuées chez le rat et la souris, à des doses de bupropion atteignant 300 et 150 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont respectivement environ dix et deux fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, selon un rapport mg/m². Lors de l'étude chez le rat, on a constaté une augmentation des lésions nodulaires prolifératives du foie aux doses variant de 100 à 300 mg/kg/jour; de plus faibles doses n'ont pas été testées. La question de savoir si ces lésions peuvent être ou non des précurseurs de néoplasme du foie n'a pas encore été élucidée. Des lésions hépatiques similaires n'ont pas été observées lors de l'étude chez la souris, et aucune augmentation des tumeurs malignes du foie ou d'autres organes n'a été constatée lors des deux études.

Le bupropion a entraîné une réaction limite positive (2 à 3 fois le taux de mutation témoin) dans deux souches sur cinq, au test d'Ames pour l'effet mutagène sur les bactéries, ainsi qu'une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une des trois études cytogénétiques in vivo sur la moelle osseuse du rat. La pertinence de ces résultats dans l'estimation du risque pour l'être humain exposé à des doses thérapeutiques est inconnue.

Reproduction et tératologie

Lors d'une étude de reproduction et de fécondité sur deux générations, avec des rats Long Evans recevant par gavage des doses de bupropion de 100, 200 et 300 mg/kg/jour, aucun effet associé au traitement ou au médicament n'a été constaté sur l'accouplement ou la fécondité. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur la capacité reproductive, la fécondité, les anomalies anatomiques macroscopiques, la mort fœtale ou la survie et la croissance des petits durant l'allaitement. Chez les rats femelles de la génération F₁, aucun effet lié au médicament n'a été noté concernant l'allaitement, le poids à l'abattage, la capacité de reproduction et les observations à l'autopsie. De même, aucune observation liée au médicament n'a été faite quant à l'état clinique, la capacité de reproduction ou les résultats de la nécropsie chez les mâles de la génération F₁. Quant à la génération F₂, aucun effet associé au médicament n'a été observé sur la proportion mâles/femelles des petits, leur survie ou le poids corporel. À l'autopsie, aucun effet lié au médicament n'a été observé.

Des études de tératologie ont été effectuées chez le rat, à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg, et chez le lapin, à des doses atteignant 150 mg/kg, (soit respectivement des doses d'environ 7 à 11 fois et 7 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'humain, selon un rapport mg/m²). Ces études n'ont pas révélé d'effet nocif du bupropion sur le fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Ascher, J.A., et al. Bupropion: A Review of Its Mechanism of Antidepressant Activity. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56: 395-401
2. Ferris, R.M. and Cooper, B.R. Mechanism of Antidepressant Activity of Bupropion. *J. Clin. Psychiatry Monograph* 1993; 11:1; 2-14
3. Roose SP, et al. Cardiovascular Effects of Bupropion in Depressed Patients with Heart Disease. *Am. J. Psych.*, 1991; 148:4; 512-516
4. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Johnson LL, et al. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 247-251
5. Posner, J. et al. The disposition of Bupropion and Its Metabolites in Healthy Male Volunteers After Single and Multiple Doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1985; 29: 97-103
6. Chang TKH, Weber GR, Crespi CL, and Waxman DJ Differential Activation of Cyclophosphamide and Fosphamide by Cytochromes P-450 2B and 3A in Human Liver Microsomes. *Cancer Research*, 1993; 53(23):5629-37
7. Miller L, Griffith J. A comparison of bupropion, dextroamphetamine, and placebo in mixed-substance abusers. *Psychopharmacology* 1983; 80: 199-205
8. Farid, F.F., et al. Use of Bupropion in Patients Who Exhibit Orthostatic Hypotension on Tricyclic Antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1983; 44(5):170-173
9. Turpeinen M., et al. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6):553-9.
10. Valeant Canada LP/Valeant Canada S.E.C, comprimés Wellbutrin® SR (chlorhydrate de bupropion), Monographie de produit, Date de révision: 20 avril 2016, numéro de contrôle : 192254.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez : Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9

Dernière révision: 15 novembre 2016