

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr pms-BUPROPION SR

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, norme maison

100 mg et 150 mg

Antidépresseur

PHARMASCIENCE INC.
6111 Ave Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
25 avril 2017

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle : 204578

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	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

Pr pms-BUPROPION SR

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion, norme maison
100 mg et 150 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 100 mg et 150 mg	100 mg: AD&C bleu n° 1, béhénate de glycérol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose anhydre; oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, polymère de carboxyvinyle et stéarate de magnésium 150 mg: alcool polyvinylique, béhénate de glycérol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose anhydre, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, polymère de carboxyvinyle, stéarate de magnésium et talc. De plus, les comprimés de 150 mg contiennent également : AD&C rouge n° 40 et AD&C bleu n° 2.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

pms-BUPROPION SR (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion) est indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression majeure. L'efficacité à long terme du 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 pms-BUPROPION SR pour une période prolongée doit périodiquement réévaluer l'utilité à longue échéance de ce médicament pour le patient.

Pédiatrie : (< 18 ans)

pms-BUPROPION SR (comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion) 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, pms-BUPROPION SR (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion) est contre-indiqué 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 pms-BUPROPION SR 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 décès subit qui en découle.

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.

pms-BUPROPION SR est contre-indiqué 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**

émotifs, 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 pms-BUPROPION SR contient le même principe actif (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion) que d'autres produits à base de bupropion à libération prolongée. pms-BUPROPION ne doit PAS être administré aux patients qui prennent déjà un médicament contenant du bupropion (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Les données sur les comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée ont révélé une fréquence de convulsions d'environ 0,1 % (3 sujets sur 3 100 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 1 000) 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 hypoglycémiant 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 pms-BUPROPION SR ne doit pas dépasser 300 mg (la dose maximale recommandée)
- aucune dose unique de pms-BUPROPION SR ne doit dépasser 150 mg, pour éviter des pics plasmatiques élevés de bupropion ou de ses métabolites.

Advenant une crise convulsive :

On devrait informer les patients que, s'ils subissent une crise convulsive pendant leur traitement par pms-BUPROPION SR, ils doivent cesser le traitement et communiquer avec leur médecin ou être amené immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Le traitement ne devrait pas être repris si le patient a subi une crise convulsive associée à un autres produits à base de bupropion.

Mauvaise utilisation de Wellbutrin SR par injection ou par inhalation

pms-BUPROPION SR doit être pris par voie orale seulement. Des cas d'inhalation de comprimés écrasés ou d'injection de bupropion dissout ont été signalés, ce qui peut mener à une libération rapide, une absorption rapide et une surdose éventuelle. Des convulsions et/ou des cas de décès ont été rapportés quand le bupropion avait été administré par les narines ou par injection parentérale.

Glaucome à angle fermé

Les antidépresseurs tel que pms-BUPROPION SR peuvent causer une mydriase pouvant déclencher une crise de glaucome à angle fermé chez les patients présentant un angle irido-cornéen étroit. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent de la douleur aux yeux, un changement de la vision ou une enflure ou des rougeurs dans 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, pms-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. 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. Étant donné qu'il peut devoir s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant que l'état des patients s'améliore, il convient de les suivre de près afin de déceler toute détérioration clinique (y compris l'apparition de nouveaux symptômes) et la suicidalité, en particulier au début du traitement et après un ajustement posologique, que la dose ait été augmentée ou réduite. Lors du traitement initial, il faut surveiller de près les patients fortement suicidaires et les hospitaliser au besoin. (*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 récents 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 pms-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 pms-BUPROPION SR 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 de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, 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 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 pms-BUPROPION SR entraîne des risques similaires.

Modification de l'appétit et du poids :

Dans les essais cliniques, le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée a été associé 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 la combinaison du bupropion à libération prolongée avec la 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 du 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).

Hyponatrémie :

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés très rarement avec le bupropion (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). La prudence s'impose chez les patients à risque, tels que les personnes âgées ou les patients traités en concomitance avec des médicaments connus pour causer de l'hyponatrémie.

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 pms-BUPROPION SR 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 avec du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, pms-BUPROPION SR ne doit être utilisé 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 (Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs récents, y compris le chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, 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 pms-BUPROPION SR à une femme au troisième trimestre de sa grossesse devra soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels du traitement (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Allaitement :

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 pms-BUPROPION SR 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) :

pms-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. Voir aussi INDICATIONS, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières-Enfants).

Gériatrie :

Des quelque 6 000 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

Les renseignements sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES sont fondés sur les données des essais cliniques effectués avec du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM). Les renseignements sur les effets indésirables supplémentaires liés à la préparation de bupropion à libération prolongée dans les essais sur l'abandon du tabac 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (incidence d'au moins 5 % et incidence plus élevée chez les patients traités au chlorhydrate de bupropion à libération prolongée qu'avec 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 du chlorhydrate de bupropion, 385 sous placebo), les effets indésirables ont nécessité la cessation du traitement chez 7 % des patients du groupe du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et chez 3 % du groupe placebo. Les effets ayant le plus souvent conduit à la cessation du traitement 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (traitement de la phase aiguë et poursuite du traitement), 11 % des patients (361 sur 3 100) 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 = 1 577) qui passèrent à la phase de poursuite du traitement après 8 semaines de traitement, 6 (0,4 %) ont abandonné par suite d'alopecie. 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée.

Effets indésirables 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 2* 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 fréquents dans le groupe bupropion à libération prolongée que dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon un dictionnaire basé sur COSTART.

Tableau 2 : Effets indésirables (%) survenus durant les essais contrôlés par placebo

Événements indésirables survenus au cours du traitement à une incidence d'au moins 1 % dans tous les groupes BUP SR lors des études 203, 205 et 212

Système	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI placebo (n = 385)
Organisme (en général)	Asténie	1,8	1,6	1,6
	Syndrome grippal	6,2	2,4	3,1
	Céphalées	27,5	26,9	23,4
	Infection	4,7	7,5	6,5
	Blessures accidentelles	1,8	1,8	1,8
	Douleur	1,3	2,4	2,1
	Douleur abdominale	3,9	3,5	1,6
	Mal de dos	1,8	4,5	3,1
	Douleur thoracique	1	2,9	0,8
	Douleur au cou	1,3	2	1,3
Cardiovasculaire	Bouffées de chaleur	1,3	1	0,8
	Migraine	0,8	1,4	1
	Palpitations	2,9	2	1,6
	Tachycardie	1,6	0,6	0,5
Digestif	Anorexie	3,1	4,5	1,6
	Constipation	6,5	10,8	6,8
	Diarrhées	3,9	5,9	5,7
	Bouche sèche	13,1	16,5	7
	Dyspepsie	4,2	4,7	4,4

Système	Effet indésirable	% EI BUP SR 100- 150 (n = 382)	% EI BUP SR 200- 300 (n = 491)	% EI placebo (n = 385)
	Flatulence	1,8	3,1	2,1
	Nausées	10,7	12,6	7,5
	Vomissements	1,8	3,9	1,6
Musculosquelettique	Arthralgie	2,6	0,8	0,5
	Crampes aux jambes	1	0,2	0,5
	Myalgie	1,6	3,3	2,9
	Secousses musculaires	0,8	1	0,3
Système nerveux	Agitation	1,6	3,5	1,8
	Anxiété	4,5	4,3	3,1
	Stimulation du SNC	0	1,2	0,5
	Étourdissement	7,1	8,6	5,5
	Hypertonie	1	1,2	0,5
	Insomnie	7,9	11,4	6,5
	Irritabilité	2,4	3,9	1,6
	Réduction de la libido	1	0,6	0,5
	Nervosité	4,5	4,1	2,6
	Somnolence	2,6	2,0	2,1
	Tremblements	3,1	6,1	0,8
Respiratoire	Pharyngite	1,3	2,9	1,8
	Rhinite	9,9	6,7	9,6
	Sinusite	1,6	2,4	2,1
Peau	Prurit	2,4	2,2	1,6
	Rash	2,1	4,1	1,3
	Sueurs	2,4	5,1	1,6
	Urticaire	0,8	1,4	0
Organes des sens	Amblyopie	2,9	2,4	1,8
	Dysgueusie	1	1,4	0,3
	Acouphène	3,9	5,1	1,8
Urogénital	Infection des voies urinaires	1	1,8	0,3
	Pollakiurie	1,3	2,4	1,6

Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques avec du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée (< 1 %)

Effets indésirables observés durant la mise au point et la période post-commercialisation du bupropion pour d'autres préparations ou indications

Outre ceux qui sont notés ci-dessus, les effets indésirables du bupropion ci-après ont été signalés lors d'essais cliniques et après la commercialisation de la préparation de bupropion à libération prolongée chez des patients dépressifs et chez des fumeurs non déprimés, ainsi que durant les essais cliniques et après la commercialisation de la préparation de bupropion à libération immédiate.

Les fréquences représentent la proportion des patients qui ont présenté des effets indésirables durant la phase de traitement à au moins une reprise lors des essais contrôlés par placebo pour la dépression (n = 987) ou pour la désaccoutumance au tabac (n = 1013) ou encore la

proportion des patients qui ont éprouvé un effet indésirable nécessitant l'abandon du traitement lors d'un essai ouvert de pharmacovigilance avec du chlorhydrate de bupropion en comprimés à libération prolongée (n = 3100). Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement sont inclus, sauf ceux énumérés au tableau 2, ceux indiqués dans d'autres sections ayant trait à l'innocuité, ceux inclus dans la nomenclature de COSTART et qui sont trop généraux ou trop précis, au point de ne procurer aucune information utile, ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à l'utilisation du médicament, et ceux qui étaient sans gravité et qui se sont produits chez moins de deux patients.

Les effets importants sur le plan clinique sont décrits aux rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie.

Les effets indésirables sont en outre classés par appareil ou système de l'organisme et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes de la fréquence : les effets indésirables fréquents sont définis comme ceux qui se produisent chez au moins 1 patient sur 100. Les effets peu fréquents sont ceux qui se produisent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000, alors que les effets rares sont ceux qui surviennent chez moins de 1 patient sur 1000.

Les effets indésirables dont les fréquences ne sont pas fournies se sont produits lors des essais cliniques ou de la période post-commercialisation du bupropion. Seuls les effets indésirables qui n'ont pas été précédemment indiqués pour le bupropion à libération prolongée sont inclus. On ignore jusqu'à quel point ces effets peuvent être associés à du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée.

Organisme (en général) : Peu fréquents : frissons, œdème de la face, douleur thoracique musculosquelettique et photosensibilité. Rare : malaise.

Système 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.

Appareil 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.

Système 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. Très rare : hyponatrémie. A également été observé : glycosurie.

Appareil 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 :  jaculation 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 chlorhydrate de bupropion   libération prolongée est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, on ne devrait pas réinstaurer le traitement par pms-BUPROPION SR chez les patients ayant subi une crise convulsive attribuable à l'une ou l'autre des préparations de bupropion (bupropion   libération prolongée ou bupropion   libération modifiée). *Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Apercu

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 pms-BUPROPION SR et les médicaments qui influent sur

l'isoenzyme CYP 2B6 (p. ex. orphénadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine et clopidogrel). Le thréohydrobupropion, un métabolite du chlorhydrate de bupropion, ne semble pas être produit par les isoenzymes du cytochrome P450. Peu de données ont été systématiquement recueillies sur le métabolisme du bupropion à libération prolongée lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments ou sur les effets du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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).

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 d'environ 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.

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 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 quotidienne 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/ritonavir + lopinavir 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/ ritonavir + lopinavir et de l'éfavirenz n'ont pas fait l'objet d'études.

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 de pms-BUPROPION SR 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 (p. ex. halopéridol, rispéridone), les bêta-bloquants (p. ex. métoprolol, bisoprolol, carvedilol) et les antiarythmiques de type IC (p. ex. propafénone, flécaïnide). 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 de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée de 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 du pms-BUPROPION SR 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). Il est possible qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie du bupropion chez les patients prenant des médicaments pour réduire les caillots sanguins tels que le clopidogrel ou la ticlopidine.

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 pms-BUPROPION SR et de digoxine est nécessaire.

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

On doit envisager avec une extrême prudence l'administration concomitante de comprimés de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et de médicaments qui abaissent le seuil convulsif (p. ex., antipsychotiques, autres antidépresseurs, théophylline, lithium, corticostéroïdes systémiques, etc.) (*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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été évalué systématiquement. Par conséquent, la coadministration de pms-BUPROPION SR 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, Facteurs de risque de convulsion).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Posologie recommandée et modification posologique :

La dose de pms-BUPROPION SR (comprimé 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 pms-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 pms-BUPROPION SR ne doivent pas dépasser 150 mg.** Les doses de pms-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 pms-BUPROPION SR à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus qu'une dose par jour. 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 pms-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 à du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents 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 pms-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 pms-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, ou la sensibilité aux effets indésirables des psychotropes augmentée, le traitement par pms-BUPROPION SR 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 pms-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 du chlorhydrate de bupropion

à libération prolongée 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, pms-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 :

pms-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 :

pms-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 du bupropion à libération prolongée (chlorhydrate de bupropion) sont survenus durant les essais cliniques. Un patient ayant ingéré 3000 mg de bupropion à libération prolongée a vomi 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 de bupropion à libération prolongée. Le troisième sujet, ayant ingéré 3600 mg de bupropion à libération

prolongée 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 et 300 mg de tranylcypromine 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 allant jusqu'à 17 500 mg. Des convulsions sont survenues dans à peu près le tiers des cas. D'autres réactions graves observées avec des doses excessives de bupropion seul comprenant des hallucinations, l'évanouissement et une tachycardie sinusale. Dans les cas de surdosage polymédicamenteux impliquant 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 bupropion seul ont été enregistrés chez des patients qui avaient absorbé des doses importantes de bupropion. Des convulsions multiples incontrôlables, une bradycardie, une défaillance cardiaque et un arrêt cardiaque précédant le décès ont été signalés.

Traitement du surdosage :

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

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'hémo perfusion ou à la transfusion totale. On ne connaît aucun antidote spécifique du bupropion.

Étant donné que le bupropion à libération prolongée est associé 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).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

pms-BUPROPION SR (chlorhydrate de bupropion) est un antidépresseur de la classe des aminocétone. 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 noradrénaline (NA) 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 noradrénaline.

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.

Pharmacodynamie

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-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, 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 de chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 de bupropion à libération prolongée 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 1 950 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 chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 et conditions particulières

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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 minimes.

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 minimes.

Le traitement des patients souffrant d'une atteinte hépatique devrait être institué selon une posologie réduite (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *voir* 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

Conserver entre 15°C et 30°C dans un endroit sec, à l'abri de la lumière du soleil. Protéger de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés à libération prolongée de pms-BUPROPION SR (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion)

- 100 mg :** Chaque comprimé bleu, rond, biconvexe et pelliculé, pour administration orale, portant l'inscription « BP » au-dessus de « 100 » sur un côté et rien de l'autre, contient 100 mg de chlorhydrate de bupropion et les ingrédients inactifs suivants : AD&C bleu n° 1, béhénate de glycérol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose anhydre; oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, polymère de carboxyvinyle et stéarate de magnésium. Disponibles en flacons de 60 comprimés.
- 150 mg :** Chaque comprimé violet, rond, biconvexe et pelliculé, pour administration orale, portant l'inscription « BP » au-dessus « 150 » sur un côté et rien de l'autre, contient 150 mg de chlorhydrate de bupropion et les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, béhénate de glycérol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose anhydre, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, polymère de carboxyvinyle, stéarate de magnésium, talc. De plus, les comprimés de 150 mg contiennent également : AD&C rouge n° 40 et AD&C bleu n° 2. Disponible en flacons de 60 et de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

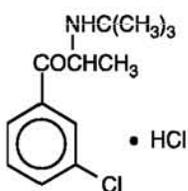
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

Dénomination commune : chlorhydrate de bupropion

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$

Masse moléculaire : 276,24 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de bupropion est une poudre blanche possédant une légère odeur particulière et dont la solubilité maximale dans l'eau est de 312 mg/mL à 25 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité croisée sur une seule dose a été menée auprès de 23 hommes adultes volontaires en période de jeûne, avec deux formulations de comprimés de bupropion à libération prolongée, soit les comprimés pms-BUPROPION SR de 150 mg fabriqués par Pharmascience Inc, et le produit de référence, les comprimés de WELLBUTRIN^{MD} SR 150 mg, fabriqués par GlaxoSmithKline Inc.

Les résultats présentés ci-bas démontrent que les critères utilisés pour estimer la bioéquivalence entre les deux préparations ont été atteints. La moyenne géométrique relative du test à la référence pour C_{max} était entre 80 % et 125 % tant pour les données mesurées que pour les données corrigées pour la teneur. De plus, l'intervalle de confiance de 60 % de la moyenne géométrique du test à la formulation de référence pour l' ASC_T était dans l'étendue d'acceptation de 80 %-125 % tant pour les données mesurées que pour les données corrigées pour la teneur. La formulation test a donc considérée équivalente à la formulation de référence dans des conditions de jeûne, basé sur les paramètres C_{max} et ASC_T .

Bupropion (1 comprimé SR x 150mg) De données mesurées Sans correction de teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90%)
ASC_T (ng·h/mL)	715,55 743,71 (31,0)	716,58 742,63 (27,9)	99,86	95,01 – 104,95
ASC_I (ng·h/mL)	768,32 797,84 (30,8)	773,14 801,72 (28,1)	99,38	94,79 – 104,19
C_{max} (ng/mL)	82,27 84,40 (22,9)	86,48 89,79 (30,0)	95,13	87,70 – 103,19
T_{max}^{\S} (h)	4,50 (2,00 – 6,00)	3,00 (2,50 – 5,00)		
$T_{1/2}^e$ (h)	13,51 (37,9)	14,50 (33,2)		

* Comprimés à libération prolongée pms-BUPROPION SR de 150 mg, Pharmascience Inc.

† Comprimés à libération prolongée Wellbutrin^{MD} SR de 150 mg, GlaxoSmithKline Inc. et vendu au Canada.

§ Expression de la médiane seulement

e Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Une étude comparative de biodisponibilité croisée sur une seule dose été menée auprès de 23 hommes adultes volontaires en état nourris, avec deux formulations de comprimés de bupropion à libération prolongée, soit les comprimés pms-BUPROPION SR de 150 mg

fabriqués par Pharmascience Inc, et le produit de référence, les comprimés de WELLBUTRIN^{MD} SR 150 mg, fabriqués par GlaxoSmithKline Inc.

Les résultats présentés ci-bas démontrent que les critères utilisés pour estimer la bioéquivalence entre les deux préparations ont été atteints. La moyenne géométrique relative du test à référence pour C_{max} était entre 80 % et 125 % tant pour la mesure que pour les données corrigées pour la teneur. De plus, l'intervalle de confiance de 90 % de la moyenne géométrique du test à la formulation de référence pour l'ASC_T était dans l'étendue d'acceptation de 80 %-125 % tant pour les données mesurées que pour les données corrigées pour la teneur.

La formulation test a donc considérée équivalente à la formulation de référence dans des conditions de jeûne, basé sur les paramètres C_{max} et ASC_T.

Bupropion (1 comprimé SR x 150mg) De données mesurées Sans corrections de teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90%)
ASC _T (ng·h/mL)	1057,57 1102,56 (27,8)	1037,04 1088,44 (29,4)	101,98	94,92 – 109,56
ASC _I (ng·h/mL)	1145,23 1197,3 (28,8)	1114,94 1169,59 (29)	102,72	95,71 – 110,24
C _{max} (ng/mL)	175,21 183,66 (28,3)	146,06 153,39 (30,9)	119,96	109,37 – 131,57
T _{max} [§] (h)	3,50 (2,00 – 6,00)	3,50 (2,00 – 6,00)		
T _½ ^ε (h)	15,68 (31,9)	14,34 (36,2)		

* Comprimés à libération prolongée pms-BUPROPION SR de 150 mg, Pharmascience Inc.

† Comprimés à libération prolongée Wellbutrin^{MD} SR de 150 mg, GlaxoSmithKline Inc. et vendu au Canada.

§ Expression de la médiane seulement

ε Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

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

L'efficacité du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 du chlorhydrate de bupropion à libération prolongée 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 noradrénaline 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 noradrénaline dans le locus coeruleus. Cet effet est dépendant des réserves présynaptiques en noradrénaline 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 [3 H]-l noradrénaline 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 ($CI_{50} = 10-16 \mu M$). 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 noradrénaline.

In vitro, le bupropion et ses métabolites n'ont, pour ainsi dire, aucune affinité pour les récepteurs (b- 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 (i.v.) 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 i.v. 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.

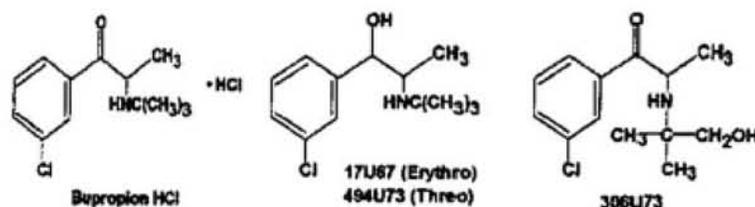
L'administration orale de fortes doses n'a produit aucun effet délétère sur l'appareil cardiovasculaire chez le chien conscient (25 mg/kg) et le rat normotendu (25-50 mg/kg). Chez le chien anesthésié, de faibles effets passagers liés à la dose ont été observés quant à la réaction de la tension artérielle 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 bupropion et de l'hydroxybupropion. Chez l'humain, les isomères atteignent des concentrations intermédiaires, inférieures à celles de l'hydroxybupropion, mais similaires ou supérieures à celles du bupropion. Selon toute apparence, le sort du bupropion dans l'organisme tel qu'il est observé chez l'humain ne se reflète chez aucune espèce animale couramment utilisée dans les laboratoires.

Structures



Le métabolisme *in vitro* du bupropion a été déterminé à l'aide de préparations microsomiques humaines et des isoenzymes du cytochrome P450 d'origine humaine exprimées par ADNc. Des essais destinés à déceler la présence de bupropion et de ses métabolites ont été effectués par CLHP et CPL-SM à partir de ces échantillons. Le bupropion a été principalement métabolisé en hydroxybupropion et sous la forme du métabolite thréo-amino-alcool dans le cas des préparations microsomiques humaines. L'acide métachlorobenzoïque a été décelé en des quantités relativement faibles. Le métabolite érythro-amino-alcool du bupropion n'a pas été détecté.

Lors des études utilisant les systèmes exprimés par ADNc, l'hydroxybupropion a été formé principalement par l'isoenzyme CYP 2B6, alors que les isoenzymes CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4 métabolisaient également le bupropion beaucoup plus lentement. Dans le cas de microsomes issus du foie humain, le métabolisme du bupropion en hydroxybupropion a été significativement inhibé (à 72 %) par l'orphénadrine, inhibiteur du CYP 2B6. Un effet d'inhibition considérablement moins important (de 23 à 39 %) a été constaté avec d'autres inhibiteurs sélectifs des isoenzymes CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 et 3A4. Les isoenzymes CYP 1A1 et CYP 2D6 n'interviennent pas dans le métabolisme du bupropion (*voir* PRÉCAUTIONS, Médicaments métabolisés par le CYP 2D6).

Le métabolisme du bupropion en thréohydrobupropion n'a été bloqué de manière significative par aucun des inhibiteurs du cytochrome P450, mais il a été fortement inhibé (> 85 %) par la ménadione, inhibiteur de la carbonyle-réductase. En résumé, le bupropion a été métabolisé en hydroxybupropion principalement par la CYP 2B6 et semble avoir été métabolisé en thréohydrobupropion par la carbonyle-réductase. La pharmacocinétique du bupropion chez l'humain est décrite plus précisément dans la section intitulée ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

pms-BUPROPION SR (comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de bupropion) est une formulation à libération prolongée de bupropion. Dans une étude comparant l'administration chronique de comprimés de bupropion à libération prolongée à raison de 150 mg 2 f.p.j. à la formulation à libération immédiate de bupropion à 100 mg 3 f.p.j. les concentrations plasmatiques maximales du bupropion à l'état d'équilibre pour les comprimés de bupropion à libération prolongée étaient environ 85 % de celles obtenues avec la formulation à libération immédiate. L'ASC du bupropion était équivalente et les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC pour les trois métabolites détectables du

bupropion étaient équivalentes. Donc, à l'état d'équilibre, les comprimés de bupropion libération prolongée 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 éprouves 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 tests biologiques à vie avec des doses élevées de médicaments qui sont connus pour être des inducteurs d'enzymes microsomales. Une telle induction enzymatique a été notée chez les animaux mais 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.

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. Monographie de produit de WELLBUTRIN SR. Valeant Canada LP, Laval, Québec, Canada, Date de Révision: 20 mars 2017, Numéro de contrôle : 200957.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr pms-BUPROPION SR

**Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate
de bupropion, norme maison**

pms-BUPROPION SR est un médicament à administration **deux fois par jour** et on ne devrait pas le confondre avec d'autres formulations de bupropion.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une "monographie de produit" publiée suite à l'approbation de la vente au Canada de pms-BUPROPION SR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-BUPROPION SR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de prendre votre médicament, même si vous l'avez déjà pris auparavant. Conservez ces renseignements avec le médicament pour vous y référer au besoin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit pms-BUPROPION SR pour soulager vos symptômes de :

- dépression (comme se sentir triste, avoir des changements notables de l'appétit ou du poids, avoir de la difficulté à se concentrer ou à dormir, se sentir fatigué, avoir des maux de tête ou des douleurs inexplicables)

Les effets de ce médicament :

pms-BUPROPION SR est un médicament qui appartient à la classe des antidépresseurs. On croit que pms-BUPROPION SR agit en bloquant le recaptage de produits chimiques dans le cerveau, appelés *noradrénaline* et *dopamine*, qui sont associés à la dépression.

Quand est-il déconseillé de l'utiliser?

Ne pas utiliser pms-BUPROPION SR si :

- vous avez une allergie connue au bupropion ou à l'un des ingrédients que l'on retrouve dans les comprimés de pms-BUPROPION SR ;
- vous prenez tout autre médicament contenant également du bupropion, par exemple bupropion à libération prolongée, bupropion à libération modifiée ou bupropion à libération

immédiate ;

- vous souffrez d'épilepsie ou avez des antécédents de convulsions ;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, comme par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale ;
- vous êtes un buveur excessif qui vient tout juste d'arrêter de boire ou qui se prépare à le faire ;
- vous prenez des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, moclobémide) ;
- vous prenez l'antipsychotique thioridazine ;
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux ;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou croyez l'être ;
- vous allaitez.

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate de bupropion

Les ingrédients non médicamenteux sont :

100 mg: AD&C bleu n° 1, bécénate de glycérol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose anhydre, oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyéthylène glycol, polymère de carboxyvinyle et stéarate de magnésium.

150 mg: alcool polyvinylique, bécénate de glycérol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose anhydre, oxyde de polyéthylène, polyéthylène glycol, polymère de carboxyvinyle, stéarate de magnésium et talc. De plus, les comprimés de 150 mg contiennent également : AD&C rouge n° 40 et AD&C bleu n° 2.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 100 mg et 150 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

pms-BUPROPION SR est un médicament à administration **deux fois par jour** et on ne devrait pas le confondre avec d'autres formulations de bupropion.

Durant le traitement avec ce genre de médicament, il est important de discuter avec votre médecin comment vous vous sentez.

pms-BUPROPION SR n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Problèmes émotifs et comportementaux nouveaux ou plus graves

Surtout durant les premières semaines de traitement et suite à une augmentation de la posologie, un petit nombre de patients prenant ce genre de médicaments se

sont sentis plus mal plutôt que mieux; par exemple, ils ont ressenti une agitation inhabituelle, de l'hostilité ou de l'anxiété, des pensées impulsives et troublantes comme des idées d'automutilation ou de mal à autrui. Si cela arrivait à vous ou à une personne dont vous êtes responsable, en tant que soignant ou personne à charge, consultez immédiatement votre médecin. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation.

Importante mise en garde concernant le risque de convulsions :

- À la dose maximale recommandée de 300 mg par jour, environ 1 personne sur 1000 prenant la dose maximale recommandée de pms-BUPROPION SR court le risque d'avoir une crise (épilepsie ou convulsions).

AVANT d'utiliser pms-BUPROPION SR, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu des crises épileptiques ou des convulsions ;
- vous prenez d'autres médicaments qui pourraient augmenter le risque de convulsions, incluant des médicaments pour la dépression et certains antibiotiques ;
- vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, ou prévoyez le faire durant votre traitement ;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'alimentation, comme par exemple une frénésie alimentaire (boulimie) ou une anorexie mentale ;
- vous avez des problèmes hépatiques ;
- vous avez des problèmes rénaux ;
- vous prenez plus que la dose recommandée de pms-BUPROPION SR. Vous ne devriez PAS utiliser pms-BUPROPION SR si vous prenez l'aide antitabagique ZYBAN^{MD} ou tout autre médicament contenant le chlorhydrate de bupropion ;
- vous souffrez d'un diabète traité avec de l'insuline ou d'autres médicaments ;
- vous utilisez des produits diététiques en vente libre ;
- vous avez subi un grave traumatisme crânien ;
- vous consommez de l'alcool. Il est préférable de s'abstenir ou de consommer très peu d'alcool durant le traitement au pms-BUPROPION SR. Le risque de convulsions pourrait augmenter si vous consommez beaucoup d'alcool et que vous arrêtez brusquement. Assurez-vous de parler à votre médecin de votre consommation d'alcool avant de commencer à prendre pms-BUPROPION SR ;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou

si allaitez.

Conduite de véhicules ou maniement de machines

pms-BUPROPION SR peut affecter votre capacité d'exécuter des tâches demandant du jugement ou des aptitudes motrices et cognitives.

Par conséquent, vous devriez éviter de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machinerie dangereuse jusqu'à ce que vous soyez raisonnablement certain que pms-BUPROPION SR n'entrave pas vos capacités.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Des rapports post-commercialisation indiquent que certains nouveaux-nés dont la mère avait pris des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents, tel que du bupropion à libération prolongée tard durant la grossesse ont développé des complications à la naissance nécessitant une hospitalisation prolongée, un support respiratoire et un gavage. Les symptômes suivants ont été rapportés : difficultés à respirer ou à s'alimenter, convulsions, muscles tendus ou trop relâchés, agitation et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, le récent antidépresseur avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces effets sont compatibles soit avec un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou encore, possiblement, avec un syndrome de sevrage du médicament causé par le retrait soudain du médicament. Ces symptômes disparaissent habituellement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible.

Si vous êtes enceinte et prenez un ISRS ou un antidépresseur récent, vous devriez discuter avec votre médecin les risques et les bienfaits possibles des différentes options de traitement. Il est très important de ne PAS cesser de prendre ces médicaments sans d'abord consulter votre médecin.

Glaucome à angle fermé

pms-BUPROPION SR peut déclencher une crise de glaucome. Consulter immédiatement un médecin si vous ressentez de la douleur aux yeux, un changement de la vision, une enflure ou des rougeurs dans ou autour de l'œil.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments pour la dépression appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), veuillez en

informer votre médecin avant de prendre pms-BUPROPION SR.

Vous devriez informer votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un médicament quelconque (sur ordonnance, en vente libre ou produits naturels), en particulier :

- d'autres antidépresseurs comme le citalopram, la paroxétine, la venlafaxine ;
- l'antipsychotique thioridazine ;
- d'autres médicaments pour des maladies mentales comme l'halopéridol et la rispéridone ;
- des médicaments pour la maladie de Parkinson comme la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine ;
- des médicaments utilisés pour l'épilepsie (comme la carbamazépine, la phénytoïne ou la phénobarbitone) ;
- la cyclophosphamide ou l'ifosfamide, des médicaments surtout utilisés dans le traitement du cancer ;
- des médicaments appelés bêtabloquants pour traiter des affections cardiaques ;
- des médicaments pour régulariser le rythme cardiaque ;
- le clopidogrel ou la ticlopidine, des médicaments employés pour réduire les caillots sanguins ;
- des timbres de nicotine pour vous aider à cesser de fumer ;
- du tamoxifène, un médicament pour traiter le cancer du sein ;
- du ritonavir ou de l'éfavirenz, des médicaments pour traiter l'infection par le VIH ;
- la digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et une fréquence cardiaque rapide ou un rythme irrégulier tel que la fibrillation auriculaire (parfois appelée « FA ») ;
- en général, on devrait limiter la consommation de boissons alcoolisées ou l'éviter complètement durant le traitement au pms-BUPROPION SR.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comment prendre pms-BUPROPION SR

- La dose initiale habituelle du bupropion à libération prolongée chez l'adulte est de 100 à 150 mg une fois par jour. Les patients peuvent augmenter la posologie à un comprimé de

300 mg une fois par jour après une semaine. Pour réduire au minimum le risque de convulsions (*voir MISES EN GARDE*), les doses uniques de bupropion à libération prolongée ne doivent pas dépasser 150 mg. Les doses de bupropion à libération prolongée supérieures à 150 mg/jour doivent être administrées en 2 prises quotidiennes, de préférence à intervalles d'au moins 8 heures.

- Prenez votre comprimé de pms-BUPROPION SR à la même heure chaque jour. Si vous avez des difficultés avec ce régime posologique, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.
- Avalez votre comprimé de pms-BUPROPION SR entier avec un liquide. Ne pas fractionner, mâcher ou écraser les comprimés.
- Prenez seulement la dose prescrite par votre médecin. N'augmentez jamais la dose de pms-BUPROPION SR que vous ou les patients sous vos soins prennent, sauf si votre médecin vous dit de le faire.
- Les effets de votre médicament pourraient ne pas se manifester durant les premiers jours de traitement et une amélioration marquée pourrait prendre plusieurs semaines. Si vous croyez que votre médicament n'agit pas, discutez-en avec votre médecin.
- Vous devriez parler à votre médecin avant de décider vous-même de cesser de prendre votre médicament.

N'oubliez pas : Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le donnez à personne d'autre, car ils pourraient ressentir des effets indésirables qui pourraient être graves.

Dose oubliée :

On devrait prendre pms-BUPROPION SR à la même heure chaque jour et ne pas prendre plus qu'une dose par jour. Si vous avez manqué votre heure normale d'administration, vous devriez sauter cette dose et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle d'administration le lendemain.

Surdose :

Si vous prenez trop de comprimés, vous vous exposez à un risque accru d'avoir une crise d'épilepsie, des convulsions ou d'autres effets graves, comme des battements cardiaques irréguliers, ce qui pourrait mettre votre vie en danger.

Communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison, même si vous ne vous sentez pas malade.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, pms-BUPROPION SR peut causer des effets secondaires. Vous pourriez n'en présenter aucun. Chez la plupart des patients, ces effets secondaires sont habituellement légers et temporaires. Toutefois, certains d'entre eux pourraient être graves et reliés à la dose. Communiquez avec votre médecin si les effets secondaires suivants ou d'autres effets surviennent, car un ajustement de la posologie pourrait être nécessaire.

Les effets secondaires les plus fréquents de pms-BUPROPION SR sont :

- maux de tête
- bouche sèche
- nausées
- constipation
- insomnie
- étourdissements
- tremblements
- bourdonnement d'oreille

Effets secondaires peu fréquents

Ils pourraient affecter moins d'une personne sur 100 :

- appétit accru
- gain de poids
- ballonnement
- migraine

Problèmes émotifs et comportementaux nouveaux ou plus graves

Un petit nombre de patients prenant ce genre de médicaments pourrait se sentir plus mal plutôt que mieux; par exemple, ils pourraient présenter des sentiments nouveaux ou plus graves d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété ou avoir des pensées suicidaires. Vous devriez informer immédiatement votre médecin de tels changements. La surveillance étroite d'un médecin est nécessaire dans cette situation. Voir également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Effets sur les nouveau-nés

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents ont présenté des symptômes comme des difficultés à respirer ou à s'alimenter, de l'agitation et pleuraient constamment. Si votre bébé présente un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dès que possible. Pour plus de renseignements, consultez la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Effets secondaires graves

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou le pharmacien
		Seulement en cas grave	Dans tous les cas	
Rare	Convulsions [perte de conscience avec tremblement incontrôlable (crise épileptique)]			✓*
	Réactions allergiques graves [éruption cutanée rouge et grumeleuse ou boursoufflée, enflure de la face ou de la gorge, difficulté à respirer, écroulement, évanouissement, forte douleur musculaire ou articulaire]			✓*
Très Rare	Troubles hépatiques, incluant hépatite et jaunisse [symptômes comprennent nausées, vomissement, perte de l'appétit accompagnée de démangeaisons, yeux ou peau jaune, urine foncée]		✓*	
	Pauvre contrôle de la glycémie	✓		
	Incapacité à uriner		✓	
	Hallucinations, délire, idées paranoïdes [penser ou croire à des choses qui n'existent pas]		✓	
	Comportement agressif		✓*	
	Faible taux de sodium dans le sang [fatigue, faiblesse, confusion combiné avec des muscles douloureux, raides ou manquant de coordination]		✓	
	Problèmes émotifs ou comportementaux nouveaux ou s'aggravant		✓*	
Voir Mises en garde et précautions	Augmentation de la pression sanguine	✓		

*Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important d'obtenir immédiatement l'opinion de votre médecin.

Environ 1 personne sur 1000 prenant la dose maximale recommandée de pms-BUPROPION SR court le risque d'avoir une crise (épilepsie ou convulsions). Le risque que des convulsions se produisent est plus élevé si vous

en prenez trop, si vous prenez certains médicaments en même temps, si vous consommez de l'alcool ou si vous êtes plus susceptible que la normale d'avoir des convulsions.

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Si vous notez des effets imprévus pendant que vous prenez pms-BUPROPION SR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez tout médicament hors de portée et de la vue des enfants.
- Conservez entre 15°C et 30°C, dans un endroit sec, à l'abri de la lumière du soleil. Protéger de l'humidité.
- Gardez le contenant fermé.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre pms-BUPROPION SR, veuillez retourner les médicaments qui restent à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 25 avril 2017