

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**CONTRAVE**^{MD}

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de naltrexone
et de chlorhydrate de bupropion

Comprimés à libération prolongée; 8 mg de chlorhydrate de naltrexone
et 90 mg de chlorhydrate de bupropion; voie orale

Agent anti-obésité
Gestion du poids

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec)
H7L 4A8

Date de l'approbation initiale :
12 février 2018

Date de révision :
1^{er} mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257357

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2022-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Lupus érythémateux cutané/lupus érythémateux disséminé	2022-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique	2022-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Femmes qui allaitent	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	22
8.1 Aperçu des effets indésirables	22

8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques	23
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ...	26
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
9.1	Interactions médicamenteuses graves	28
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	28
9.3	Interactions médicament-comportement	29
9.4	Interactions médicament-médicament.....	30
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	35
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie	35
10.3	Pharmacocinétique	36
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	40
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	40
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	41
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	41
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	43
14.1	Essais cliniques par indication	43
15	MICROBIOLOGIE	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CONTRAVE est indiqué en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation du niveau d'activité physique pour la prise en charge du poids à long terme chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obèses) ou
- 27 kg/m² ou plus (en surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p. ex., hypertension traitée, diabète de type 2 ou dyslipidémie).

Limites quant à l'utilisation

- Les effets de CONTRAVE sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque](#)).
- L'innocuité et l'efficacité de CONTRAVE en association avec d'autres produits destinés à la perte de poids, incluant les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les préparations à base de plantes médicinales, n'ont pas été établies.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de CONTRAVE chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION et 7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur CONTRAVE n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes, mais la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées ne peut être écartée (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

CONTRAVE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypertension non maîtrisée (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Trouble convulsif ou antécédents de trouble convulsif.
- Utilisation d'autres produits contenant du chlorhydrate de bupropion (notamment, sans s'y limiter, WELLBUTRIN^{MD} SR, WELLBUTRIN^{MD} XL et ZYBAN^{MD}), parce que l'incidence de convulsions est liée à la dose (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#)).
- Diagnostic actuel ou antérieur de boulimie ou d'anorexie mentale, en raison d'un risque accru de convulsions noté chez les patients qui suivent un traitement antiboulimique faisant appel à une préparation de bupropion à libération immédiate (*voir* [Convulsions](#)).

- Utilisation chronique d'agonistes des opioïdes ou opiacés (p. ex., méthadone) ou d'agonistes partiels (p. ex., buprénorphine), ou sevrage aigu des opiacés.
- Arrêt brutal de la consommation d'alcool ou de la prise de benzodiazépines ou d'autres sédatifs ou des antiépileptiques.
- Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Il faut laisser s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par IMAO et l'instauration du traitement par CONTRAVE.
- Administration concomitante de thioridazine, un antipsychotique, puisque le bupropion peut inhiber le métabolisme de la thioridazine, ce qui est associé à une augmentation de la concentration de la thioridazine et à un risque potentiellement plus important d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite.
- Grossesse (*voir* [7.1.1 Femmes enceintes](#))
- Insuffisance hépatique grave.
- Insuffisance rénale terminale.
- Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant (Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Association possible avec la survenue de changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

CONTRAVE n'est pas indiqué pour utilisation chez les patients pédiatriques (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION](#)).

Afin de réduire au minimum le risque de convulsions (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Convulsions](#)), il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée.

Les patients peuvent développer une pression artérielle ou une fréquence cardiaque élevée pendant le traitement par CONTRAVE; le risque peut être plus élevé pendant les trois premiers mois de traitement. La pression artérielle et le pouls doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par CONTRAVE et doivent être surveillés aux intervalles réguliers habituels dans la pratique clinique. CONTRAVE ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypertension non maîtrisée (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et doit être utilisé avec prudence chez les

patients dont l'hypertension est maîtrisée avant le traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque](#)).

La réponse au traitement doit être évaluée après 12 semaines de traitement à la dose d'entretien. Si un patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial, il faut arrêter l'administration de CONTRAVE, car il est peu vraisemblable que le patient obtiendra et maintiendra une perte de poids significative sur le plan clinique en prolongeant le traitement ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Des modifications posologiques sont nécessaires chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale et dans les cas d'une utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'isozyme CYP2B6 ([voir ci-dessous](#)). Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, bouche sèche, convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose quotidienne recommandée de CONTRAVE est de deux comprimés dosés à 8 mg/90 mg deux fois par jour, soit une dose totale de 32 mg/360 mg.

La dose de CONTRAVE doit être augmentée selon le calendrier suivant :

	Dose du matin	Dose du soir
Semaine 1	1 comprimé	Aucun
Semaine 2	1 comprimé	1 comprimé
Semaine 3	2 comprimés	1 comprimé
Semaine 4 et suivantes	2 comprimés	2 comprimés

Une dose totale de deux comprimés CONTRAVE dosés à 8 mg/90 mg deux fois par jour (32 mg/360 mg) est atteinte au début de la semaine 4.

Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, la dose quotidienne maximale recommandée pour CONTRAVE est de deux comprimés (un comprimé tous les matins et un comprimé tous les soirs). CONTRAVE est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie rénale terminale. On manque de renseignements appropriés pour déterminer la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose quotidienne maximale recommandée est d'un comprimé le matin ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). CONTRAVE est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique grave ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2B6

Pendant l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2B6 (p. ex., ticlopidine ou clopidogrel), la dose quotidienne maximale recommandée de CONTRAVE est de deux comprimés (un comprimé tous les matins et un comprimé tous les soirs) (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.4 Administration

CONTRAVE doit être pris par voie orale le matin et le soir. **Les comprimés ne doivent pas être coupés, mâchés ou broyés.** La dose maximale recommandée est de 32 mg/360 mg par jour (deux comprimés deux fois par jour).

Dans les essais cliniques, CONTRAVE a été administré avec des repas. Toutefois, CONTRAVE ne doit pas être pris avec des repas riches en gras en raison de l'augmentation significative de l'exposition systémique au bupropion et à la naltrexone que cela entraîne (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Instauration après CONTRAVE ou arrêt avant CONTRAVE du traitement par un antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)

Il faut laisser s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par un IMAO contre la dépression et l'instauration du traitement par CONTRAVE. Réciproquement, il faut laisser s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par CONTRAVE et l'instauration du traitement par un IMAO contre la dépression (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.5 Dose omise

CONTRAVE doit être pris au même moment chaque jour et il ne faut pas prendre plus que les doses recommandées chaque jour. Afin de réduire au minimum le risque de convulsions, si le patient a manqué l'heure normale d'administration, la dose doit être sautée et l'administration doit reprendre à l'heure normale d'administration de la dose suivante.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est calculé en divisant le poids (en kg) par la taille (en mètre) au carré. Une grille pour déterminer l'IMC selon la taille et le poids est fournie dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Grille de conversion pour déterminer l'IMC

Poids	(lb)	12 5	13 0	13 5	14 0	14 5	15 0	15 5	16 0	16 5	17 0	17 5	18 0	18 5	19 0	19 5	20 0	20 5	21 0	21 5	22 0	225	
	(kg)	56, 8	59 ,1	61 ,4	63, 6	65 ,9	68 ,2	70 ,5	72 ,7	75 ,0	77 ,3	79 ,5	81 ,8	84 ,1	86 ,4	88 ,6	90 ,9	93 ,2	95 ,5	97 ,7	10 0,0	102 ,3	
Taille																							
(in)	(cm)																						
58	147,3	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	
59	149,9	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	45	46	
60	152,4	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
61	154,9	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	
62	157,5	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	38	39	40	41	
63	160,0	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40	
64	162,6	22	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39	
65	165,1	21	22	23	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	
66	167,6	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	36	
67	170,2	20	20	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	35	
68	172,7	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	
69	175,3	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33	
70	177,8	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	32	32	
71	180,3	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31	
72	182,9	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	
73	185,4	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	
74	188,0	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	
75	190,5	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	
76	193,0	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	

5 SURDOSAGE

Expérience chez l'humain

Il n'y a aucune expérience clinique de surdosage de CONTRAVE. La dose quotidienne maximale de CONTRAVE administrée dans les essais cliniques correspondait à 50 mg de naltrexone et 400 mg de bupropion. Les répercussions cliniques les plus graves d'une surdose de CONTRAVE sont susceptibles d'être celles liées à la surdose de bupropion.

Des surdoses de 30 grammes ou plus de bupropion (l'équivalent de jusqu'à 83 fois la dose quotidienne recommandée de CONTRAVE de 32 mg/360 mg) ont été rapportées. Une crise convulsive a été rapportée dans environ un tiers des cas. Les autres réactions graves signalées avec une surdose de bupropion seulement comprenaient les suivantes : hallucinations, perte de conscience, tachycardie sinusale, et changements à l'ECG comme des perturbations de la conduction (y compris une prolongation du QRS) ou des arythmies. La fièvre, la rigidité musculaire, la rhabdomyolyse, l'hypotension, la stupeur, le coma et l'insuffisance respiratoire ont été des réactions signalées principalement lorsque la surdose de bupropion était associée à de multiples surdoses d'autres médicaments.

Bien que la plupart des patients se soient rétablis sans séquelles, des cas de mortalité associée à des surdoses de bupropion seulement ont été rapportés chez des patients qui avaient ingéré de fortes doses du médicament. Des convulsions multiples non maîtrisées, une bradycardie, une insuffisance cardiaque et un arrêt cardiaque avant la mort ont été rapportés chez ces patients.

L'expérience qu'on a d'une surdose de naltrexone en monothérapie chez l'humain est limitée. Dans une étude, des sujets qui avaient reçu 800 mg de naltrexone quotidiennement (l'équivalent de 25 fois la dose quotidienne recommandée de CONTRAVE de 32 mg/360 mg) pendant une durée allant jusqu'à une semaine n'ont montré aucun signe de toxicité.

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée « syndrome sérotoninergique », est un trouble pouvant menacer le pronostic vital qui a été rapporté en association avec une surdose de bupropion. Elle a notamment été associée à l'administration à long terme de doses supratherapeutiques (doses se situant juste au-dessus de la dose quotidienne maximale recommandée, p. ex., 600-800 mg). Les symptômes de toxicité sérotoninergique peuvent inclure : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, modifications de l'état mental incluant la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême progressant vers le délire et un coma; un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. Si un traitement concomitant par CONTRAVE ou des agents sérotoninergiques s'impose, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement au moment de l'instauration du traitement et à chaque augmentation de la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager l'arrêt du traitement par CONTRAVE (voir [Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique](#)).

Expérience chez l'animal

Chez la souris, le rat et le cobaye, les DL50 de naltrexone par voie orale ont été de 1 100 à 1 550 mg/kg; de 1 450 mg/kg; et de 1 490 mg/kg; respectivement. Des doses élevées de naltrexone (généralement supérieures ou égales à 1 000 mg/kg) ont produit une salivation, une dépression/activité réduite, des tremblements et des convulsions. La mortalité chez les animaux après l'administration d'une dose élevée de naltrexone était habituellement due à des convulsions tonico-cloniques et/ou à une insuffisance respiratoire.

Prise en charge d'une surdose

Il n'y a pas d'antidote connu à CONTRAVE. En cas de surdose, administrez les soins de soutien, y compris une supervision et une surveillance médicales étroites. Envisagez la possibilité de surdoses de médicaments multiples. Assurez le dégagement des voies respiratoires, l'oxygénation et la ventilation appropriés. Surveillez le rythme cardiaque et les signes vitaux. Il n'est pas recommandé de provoquer le vomissement. Un lavage gastrique avec un tube oro-gastrique de gros calibre accompagné de la protection des voies respiratoires appropriée, au besoin, peut être indiqué s'il est pratiqué peu après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. Du charbon activé doit être administré. On n'a pas d'expérience de l'utilisation de la diurèse forcée, de la dialyse, de l'hémo-perfusion ou de la transfusion d'échange pour la prise en charge des surdoses de bupropion.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / chlorhydrate de naltrexone 8 mg et chlorhydrate de bupropion 90 mg	Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, edetate disodique, AD&C bleu n° 2 indigo carmin sur substrat d'aluminium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydrate, chlorhydrate de L-cystéine, macrogol/PEG, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés CONTRAVE à 8 mg/90 mg (chlorhydrate de naltrexone à 8 mg et chlorhydrate de bupropion à 90 mg) à libération prolongée sont des comprimés à trois couches, bleus, ronds, biconvexes et pelliculés avec l'inscription « NB-890 » gravée sur un côté. Chaque comprimé a un noyau à trois couches composées de deux couches médicamenteuses, contenant le médicament et les excipients, séparées par une couche inactive à dissolution rapide.

Les comprimés CONTRAVE à libération prolongée sont disponibles en flacon de 120 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION

- **Enfants : Données provenant des essais cliniques contrôlés par placebo**

Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS, du bupropion et d'autres antidépresseurs plus récents indiquent que l'utilisation de ces médicaments chez des patients âgés de moins de 18 ans peut être associée à des changements émotionnels et comportementaux, y compris à 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 empêchent d'obtenir des conclusions fiables quant aux profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

- **Adultes et enfants : Données supplémentaires**

Certains essais cliniques et rapports post-commercialisation portant sur les ISRS et les autres nouveaux antidépresseurs, y compris le bupropion, ont révélé, chez l'adulte et chez l'enfant, des effets indésirables graves relatifs à l'agitation conjugués à des cas d'automutilation ou d'agression envers les autres. Ces effets indésirables de nature agitative incluent : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agression et dépersonnalisation. Dans certains cas, les événements sont survenus plusieurs semaines après le début du traitement.

CONTRAVE contient du bupropion; par conséquent, les précautions suivantes applicables à ce produit doivent être prises en compte lorsque l'on traite des patients par CONTRAVE.

Un suivi clinique étroit, afin de déceler toute pensée suicidaire ou tout autre indice de comportements suicidaires potentiels, est conseillé pour les patients de tous âges traités avec des antidépresseurs. Cela inclut la surveillance des changements émotifs et comportementaux de nature agitative.

Chez les patients atteints de trouble dépressif majeur, on peut observer une aggravation de la dépression ou l'apparition d'idées et de comportements suicidaires (suicidalité) ainsi que des changements de comportement inhabituels, aussi bien chez les adultes que chez les enfants, et que les patients prennent ou non des antidépresseurs. Ce risque peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Le suicide est un risque connu de la dépression et de certains autres troubles psychiatriques, et ces troubles eux-mêmes sont les plus importants indicateurs du suicide. Il y a depuis longtemps des préoccupations selon lesquelles les antidépresseurs peuvent avoir pour effet une aggravation de la dépression et l'apparition d'une suicidalité chez certains patients dans les premiers stades du traitement.

Tous les patients traités par antidépresseurs tel que le bupropion, peu importe pour quelle indication, doivent être surveillés de façon appropriée et attentivement évalués pour détecter une aggravation clinique, une suicidalité et des changements inhabituels de comportement, particulièrement pendant les quelques premiers mois d'un cycle de traitement pharmacologique, ou après un ajustement de la dose, qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution.

Les symptômes suivants : anxiété, agitation, crises de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, akathisie (agitation psychomotrice), hypomanie et manie, ont été rapportés chez des adultes et des patients pédiatriques traités par antidépresseurs pour un trouble dépressif majeur ainsi que pour d'autres indications, psychiatriques et non

psychiatriques. Bien qu'un lien de cause à effet n'ait pas été établi entre l'apparition de ces symptômes et l'aggravation de la dépression ou la survenue de pulsions suicidaires, le fait que ces symptômes pourraient être précurseurs du développement d'une suicidalité est une perspective préoccupante.

Il faut envisager de modifier le schéma thérapeutique, y compris la possibilité d'arrêter le traitement par le médicament, chez les patients dont la dépression s'aggrave de façon persistante ou chez lesquels une suicidalité se développe, ou chez ceux qui présentent des symptômes qui pourraient être précurseurs d'une aggravation de la dépression ou d'une suicidalité, particulièrement si ces symptômes sont sévères, d'apparition soudaine ou ne faisaient pas partie du tableau clinique initial du patient.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo évaluant CONTRAVE pour le traitement de l'obésité chez des patients adultes, aucun suicide ni tentative de suicide n'ont été rapportés dans des études où CONTRAVE était administré pour une durée allant jusqu'à 56 semaines (à des doses équivalant à 360 mg/jour de bupropion). Dans ces mêmes études, des idées suicidaires ont été rapportées par 3 (0,20 %) des 1 515 patients recevant le placebo comparativement à 1 (0,03 %) des 3 239 patients traités par CONTRAVE; un événement d'idées suicidaires dans chaque groupe a entraîné l'abandon du médicament à l'étude. Les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique grave ou présentant une maladie psychiatrique grave, incluant trouble dépressif majeur grave, tentative de suicide récente (au cours des six derniers mois), idées suicidaires, hospitalisation récente en raison d'une maladie psychiatrique, ainsi que les patients recevant des antidépresseurs, ont été exclus des essais cliniques de phase 2 et de phase 3 sur CONTRAVE.

Interférence avec des produits médicamenteux contenant des opioïdes

Les patients qui prennent CONTRAVE pourraient ne pas retirer de bienfaits de médicaments contenant des opioïdes tels que les préparations contre le rhume et la toux, les préparations anti-diarrhéiques et les analgésiques opioïdes. Lorsqu'un autre traitement ne contenant pas d'opioïdes existe, cette option doit être choisie.

Patients recevant des analgésiques opioïdes

Vulnérabilité au surdosage aux opioïdes : En raison de la naltrexone qu'il contient, CONTRAVE ne doit pas être administré aux patients sous traitement chronique par des opioïdes car la naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En cas de traitement chronique par des opiacés, le traitement par CONTRAVE doit être arrêté. Chez les patients nécessitant un traitement intermittent par des opiacés, le traitement par CONTRAVE doit être temporairement interrompu et il est possible que des doses plus faibles d'opioïdes doivent être administrées. Il faut prévenir les patients qu'ils peuvent être plus sensibles aux opioïdes, y compris à des doses plus faibles d'opioïdes, après avoir arrêté le traitement par CONTRAVE.

La situation dans laquelle un patient tenterait de surmonter le blocage des récepteurs opioïdes par la naltrexone en s'administrant de grandes quantités d'opioïdes exogènes est particulièrement dangereuse et peut entraîner un surdosage mortel ou une intoxication aux opioïdes menaçant le pronostic vital (p. ex., arrêt respiratoire, collapsus circulatoire). Les patients doivent être avertis des conséquences graves à essayer de surmonter le blocage des récepteurs opioïdes.

Sevrage précipité des opioïdes

Les symptômes du sevrage spontané des opioïdes, qui sont associés à l'arrêt de la prise d'opioïdes chez une personne dépendante, sont désagréables, mais ne sont habituellement pas considérés comme graves ou nécessitant une hospitalisation. Cependant, lorsque le sevrage est brutalement précipité, le syndrome de sevrage qui s'ensuit peut être suffisamment grave pour nécessiter une hospitalisation. Pour éviter le sevrage précipité des patients dépendants aux opioïdes ou l'exacerbation de symptômes de sevrage infracliniques préexistants, les patients dépendants aux opioïdes, y compris les patients traités pour une dépendance à l'alcool, ne doivent utiliser aucun opioïde (y compris le tramadol) avant de pouvoir commencer le traitement par CONTRAVE.

On recommande une période minimale de 7 à 10 jours sans prise d'opioïdes pour les patients précédemment dépendants aux opioïdes à courte durée d'action et, jusqu'à deux semaines sans traitement peuvent être nécessaires chez les patients qui prenaient de la buprénorphine ou de la méthadone. Il faut informer les patients des risques associés au sevrage précipité et les encourager à donner une représentation exacte de la dernière fois où ils ont utilisé des opioïdes.

Cardiovasculaire

- **Augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque**

CONTRAVE peut causer une augmentation de la pression artérielle systolique et/ou diastolique, ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque au repos. Dans la pratique clinique, une hypertension, dans certains cas sévère et nécessitant un traitement aigu, a été rapportée avec d'autres produits contenant du bupropion. La signification clinique des augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque observées avec le traitement par CONTRAVE n'est pas claire, particulièrement chez les patients atteints de maladie cardiaque ou cérébrovasculaire, puisque les patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédents, ou qui étaient atteints d'arythmie menaçant le pronostic vital ou d'insuffisance cardiaque congestive ont été exclus des essais cliniques sur CONTRAVE. La pression artérielle et le pouls doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par CONTRAVE et doivent être surveillés aux intervalles réguliers habituels dans la pratique clinique ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En présence d'augmentations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque soutenues et importantes sur le plan clinique attribuables au traitement par CONTRAVE, il faut interrompre le traitement. CONTRAVE ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypertension non maîtrisée ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée.

Chez les patients traités par CONTRAVE dans les essais cliniques contrôlés par placebo, les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes étaient plus élevées d'environ 1 mm Hg par rapport aux valeurs de départ aux semaines 4 et 8, similaires aux valeurs de départ à la semaine 12, et moins élevées d'environ 1 mm Hg par rapport aux valeurs de départ entre les semaines 24 et 56. En revanche, chez les patients recevant le placebo, la pression artérielle moyenne a été inférieure à la valeur de départ d'environ 2 à 3 mm Hg aux mêmes moments d'évaluation, avec des différences statistiquement significatives entre les groupes à chaque évaluation menée pendant cette période. Les différences moyennes les plus importantes entre les groupes ont été observées durant les 12 premières semaines (différence entre les traitements allant de +1,8 à +2,4 mm Hg pour la TA systolique, $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons; de +1,7 à +2,1 mm Hg pour la TA diastolique, $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons; méthode de la dernière observation reportée ou LOCF).

Dans les sous-groupes n'ayant pas présenté de perte de poids significative, les pressions artérielles systolique et diastolique, chez les patients traités par CONTRAVE, étaient plus

élevées d'environ 1 mm Hg que les valeurs initiales aux semaines 4 et 8 et similaires aux valeurs initiales entre les semaines 12 et 56 de l'étude. Chez les patients recevant le placebo, la pression artérielle a été inférieure à la valeur initiale d'environ 1 à 2 mm Hg jusqu'à la semaine 56 de l'étude.

Les différences de pression artérielle entre les patients traités par CONTRAVE et ceux recevant le placebo étaient plus importantes dans le sous-groupe de patients ayant présenté une perte de poids significative que dans le sous-groupe n'ayant pas présenté de perte de poids significative.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, aux semaines 4 et 8, la fréquence cardiaque moyenne était plus élevée (2,1 bpm) de façon significative sur le plan statistique dans le groupe recevant CONTRAVE par rapport au groupe recevant le placebo; à la semaine 52, la différence entre les groupes était de +1,7 bpm ($p < 0,001$); méthode de la dernière observation reportée ou LOCF).

Pendant les 56 semaines de l'étude, dans les sous-groupes ayant présenté une perte de poids significative (une perte d'au moins 5 % entre le début de l'étude et la semaine 16 de traitement), la fréquence cardiaque moyenne est passée d'aucune variation à une augmentation d'environ 1 bpm par rapport au début de l'étude chez les patients traités par CONTRAVE comparativement à une baisse d'environ 1 à 3 bpm chez les patients recevant le placebo.

Dans les sous-groupes n'ayant pas présenté de perte de poids significative, la fréquence cardiaque moyenne était d'environ 1 à 3 bpm plus élevée que la valeur initiale chez les patients traités par CONTRAVE et est passée d'aucune variation à une hausse d'environ 2 bpm dans le groupe placebo, pendant les 56 semaines de l'étude.

Les différences de fréquence cardiaque entre les patients traités par CONTRAVE et ceux recevant le placebo étaient plus importantes dans le sous-groupe de patients ayant présenté une perte de poids significative que dans celui n'ayant pas présenté de perte de poids significative.

Dans une sous-étude où la pression artérielle était mesurée en ambulatoire chez des patients obèses (CONTRAVE, $n = 79$, placebo, $n = 38$), la variation moyenne par rapport au départ de la pression artérielle systolique moyenne de 24 h après 52 semaines de traitement était de $-0,2$ mm Hg dans le groupe traité par CONTRAVE et de $-2,8$ mm Hg dans le groupe recevant le placebo (différence entre les traitements, $+2,6$ mm Hg, $p = 0,08$); la variation moyenne de la pression artérielle diastolique moyenne de 24 h a été de $+0,8$ mm Hg dans le groupe sous CONTRAVE et de $-2,1$ mm Hg dans le groupe recevant le placebo (différence entre les traitements, $+2,9$ mm Hg, $p = 0,004$).

Un plus fort pourcentage de sujets du groupe CONTRAVE par rapport au groupe placebo a présenté des réactions indésirables d'hypertension/augmentation de la pression artérielle (5,9 % vs 4,0 %, respectivement) et de tachycardie (0,7 % vs 0,2 %, respectivement). Des fréquences plus élevées de ces événements dans le groupe CONTRAVE par rapport au groupe placebo ont été observées, et ce, que les patients aient présenté ou non une hypertension préexistante documentée, et aient présenté ou non une perte de poids significative (c'est-à-dire une perte de poids d'au moins 5 % par rapport au poids initial). Dans un essai où ont été admis des personnes atteintes de diabète, 12,0 % des patients du groupe sous CONTRAVE et 6,5 % des patients du groupe recevant le placebo ont présenté une réaction indésirable d'hypertension/de hausse de pression artérielle; de plus, un taux plus élevé de sujets du groupe CONTRAVE que du groupe placebo ont manifesté des réactions indésirables de fréquence cardiaque élevée (0,6 % vs 0 %, respectivement), de tachycardie (1,2 % vs 0 %, respectivement) et de tachycardie sinusale (0,3 % vs 0 %, respectivement).

Les effets de CONTRAVE sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis.

Dépendance/tolérance

- **Abus**

CONTRAVE (chlorhydrate de naltrexone et chlorhydrate de bupropion) n'a pas fait l'objet d'études systématiques pour évaluer son potentiel d'abus, de tolérance ou de dépendance physique. Cependant, dans des études cliniques menées auprès de patients externes durant jusqu'à 56 semaines, il n'y a eu aucun signe d'intoxication médicamenteuse euphorisante, de dépendance physique ou d'utilisation détournée ou abusive. Il n'y a eu aucun signe de syndrome de sevrage à la suite de l'interruption du traitement, que l'interruption se fasse de façon brutale ou avec une diminution progressive de la dose, après 56 semaines de traitement à double insu, contrôlé par placebo et à répartition aléatoire.

La naltrexone est un antagoniste des opioïdes pur. Elle n'entraîne pas de dépendance physique ni psychologique. Il n'y a pas de cas connu de tolérance à l'effet antagoniste des opioïdes.

Des essais cliniques contrôlés sur le bupropion (préparation à libération immédiate) menés chez des volontaires sains, des sujets ayant des antécédents de polytoxicomanie et des sujets déprimés ont montré une certaine augmentation de l'activité motrice et de l'agitation/excitation. Dans une population de sujets souffrant de toxicomanie, une seule dose de 400 mg de bupropion a entraîné une légère activité s'apparentant à celle des amphétamines par rapport au placebo, selon la sous-échelle morphine-benzédrine de l'ARCI (*Addiction Research Center Inventories*) et un score intermédiaire entre le placebo et l'amphétamine selon l'échelle de l'attirance envers le médicament (*Liking Scale*) de l'ARCI. Ces échelles permettent de mesurer les sentiments généraux d'euphorie et d'attrait pour les drogues. Toutefois, les résultats des essais cliniques ne semblent pas prédire de manière fiable le risque d'abus de médicaments ou de drogues. Néanmoins, les données probantes des études portant sur l'administration d'une dose unique laissent entendre que la dose quotidienne recommandée de bupropion, lorsqu'il est administré en doses fractionnées, n'est pas susceptible de renforcer de façon marquée les effets chez les sujets utilisant abusivement des amphétamines ou des stimulants du SNC.

Des cas d'inhalation de comprimés de bupropion broyés ou d'injection de comprimés dissouts ont été rapportés. Des convulsions ou des cas de mortalité ont été rapportés lorsque le bupropion a été administré par voie intranasale ou par injection parentérale. Les comprimés à libération prolongée CONTRAVE (chlorhydrate de naltrexone et chlorhydrate de bupropion) sont destinés à être administrés par voie orale seulement.

Les études chez les rongeurs et les primates ont montré que le bupropion a certains effets pharmacologiques communs à ceux des psychostimulants. Chez les rongeurs, on a observé qu'il causait une augmentation de l'activité locomotrice, provoquait une légère réponse comportementale stéréotypée et augmentait les taux de réponse dans plusieurs modèles de comportement contrôlés par l'horaire. Dans des modèles primates évaluant les effets de renforcement positif des médicaments psychotropes, le bupropion a été auto-administré par voie intraveineuse. Chez les rats, le bupropion a produit des effets de stimulus discriminatif semblables à ceux produits par les amphétamines et la cocaïne dans des modèles de discrimination du stimulus utilisés pour caractériser les effets subjectifs des médicaments psychotropes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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 machine dangereuse, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le médicament n'entrave pas leurs capacités.

Endocrinien/métabolisme

- **Lactose**

Les comprimés CONTRAVE contiennent du lactose. Il faut en tenir compte lorsque le médicament est prescrit à des patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

- **Risque potentiel d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 sous traitement antidiabétique**

La perte de poids peut augmenter le risque d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par insuline ou par des sécrétagogues de l'insuline (p. ex., les sulfonylurées). CONTRAVE en association avec l'insuline n'a pas été étudié durant les essais cliniques de phase 2 ou de phase 3.

Il est recommandé de mesurer la glycémie avant d'instaurer le traitement par CONTRAVE et pendant le traitement par CONTRAVE chez les patients atteints de diabète de type 2. La diminution de la dose de médicament doit être envisagée pour les antidiabétiques dont l'action n'est pas glucodépendante, afin d'atténuer le risque hypoglycémie. Si un patient développe une hypoglycémie après avoir commencé le traitement par CONTRAVE, il faut apporter les changements appropriés au schéma thérapeutique des antidiabétiques.

Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Tamoxifène et autres médicaments métabolisés par le CYP2D6**

Les médicaments qui nécessitent une activation métabolique par le CYP2D6 pour pouvoir être efficaces (p. ex., le tamoxifène) peuvent avoir une efficacité réduite lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs du CYP2D6 comme le bupropion. Par conséquent, CONTRAVE ne doit pas être utilisé en association avec le tamoxifène et d'autres options de traitement doivent être envisagées ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **Insuffisance hépatique**

CONTRAVE n'a pas été évalué chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. D'après les renseignements disponibles pour chacun de ses constituants, l'exposition systémique au bupropion et à ses métabolites est significativement plus élevée (de deux à trois fois), de même que l'exposition systémique à la naltrexone et à ses métabolites (jusqu'à 10 fois), chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Par conséquent, la dose maximale quotidienne recommandée de CONTRAVE est d'un comprimé le matin chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, bouche sèche, convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites.

- **Hépatotoxicité**

Des cas d'hépatite et de dysfonction hépatique cliniquement significative ont été observés en association avec la naltrexone dans des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance chez les patients recevant de la naltrexone. Des élévations temporaires et asymptomatiques des taux de transaminases hépatiques ont aussi été observées.

Lorsque les patients présentaient des taux de transaminases élevés, on a souvent identifié d'autres étiologies possiblement à l'origine de cette élévation ou y contribuant, notamment une maladie hépatique alcoolique, une hépatite B ou C, et l'utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Bien qu'une dysfonction hépatique cliniquement significative ne fasse pas partie des manifestations considérées comme typiques du sevrage des opioïdes, un sevrage des opioïdes brutalement précipité peut entraîner des séquelles systémiques, dont une lésion hépatique aiguë.

CONTRAVE est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique grave (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*). Il faut avertir les patients du risque de lésion hépatique et leur donner la consigne d'obtenir une assistance médicale s'ils éprouvent les symptômes d'une hépatite aiguë. L'utilisation de CONTRAVE doit être cessée en cas de symptômes ou de signes d'hépatite aiguë.

Dans les essais cliniques sur CONTRAVE, il n'y a pas eu d'élévation des taux de transaminases hépatiques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) associée à une augmentation du taux de bilirubine supérieure à deux fois la LSN; toutefois, dans le cadre d'un essai à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, mené chez des sujets obèses ou en surpoids ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, un des 4455 patients traités par CONTRAVE a présenté une lésion hépatique grave d'origine médicamenteuse ayant mené à l'abandon du traitement.

Immunitaire

- **Réaction anaphylactique**

Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques caractérisées par des symptômes tels que le prurit, l'urticaire, l'œdème de Quincke et la dyspnée ont été rapportées à une fréquence d'un à trois cas par millier de patients dans les essais cliniques. De plus, il y a eu dans le cadre de la pharmacovigilance de rares signalements spontanés d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson et de choc anaphylactique associés au bupropion. Informez les patients d'arrêter le traitement par CONTRAVE et de consulter un professionnel de la santé s'ils développent une réaction allergique ou anaphylactoïde/anaphylactique (p. ex., éruption cutanée, prurit, urticaire, douleur thoracique, œdème ou essoufflement) pendant le traitement.

- **Lupus érythémateux cutané/lupus érythémateux disséminé**

Le traitement par CONTRAVE a été associé à l'apparition d'un lupus érythémateux cutané qui est disparu après l'arrêt du traitement. Une exacerbation du lupus érythémateux disséminé est également survenue. Des symptômes comme l'arthralgie, la myalgie, une éruption cutanée, l'enflure et la présence d'auto-anticorps ont été observés. Si l'un de ces effets se manifeste après un traitement par CONTRAVE, le traitement doit être abandonné et le patient doit être soumis à une évaluation minutieuse en vue d'une prise en charge appropriée.

- **Hypersensibilité**

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 ressembler à ceux de la maladie sérique.

Il faut cesser immédiatement la prise de 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 bupropion et qu'un traitement clinique doit être prodigué en conséquence. Durant la période de pharmacovigilance, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients qui ont consommé de l'alcool pendant leur traitement par le 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 9.3 Interactions médicament-comportement, Utilisation avec l'alcool](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

Les patients traités par des antidépresseurs pour un trouble dépressif majeur ou pour d'autres indications, psychiatriques ou non, doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'une anxiété, d'une agitation, d'une irritabilité, de changements inhabituels du comportement, ainsi que l'apparition d'une suicidalité, particulièrement pendant les quelques premiers mois d'un cycle de traitement pharmacologique, ou après un changement de la dose, qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution. La surveillance doit aussi faire appel à l'observation quotidienne du patient par sa famille ou ses aidants ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION](#)).

La pression artérielle et le pouls doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par CONTRAVE et doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque](#)).

L'effet de CONTRAVE sur la glycémie lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des schémas thérapeutiques antidiabétiques pharmacologiques doit être surveillé par la mesure périodique de la glycémie et du taux d'HbA_{1c} ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Risque potentiel d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 sous traitement antidiabétique](#)).

La perte de poids peut augmenter le risque d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par insuline ou par des sécrétagogues de l'insuline (p. ex., les sulfonylurées). Il est recommandé de mesurer la glycémie avant d'instaurer le traitement, et pendant le traitement par CONTRAVE, chez les patients atteints de diabète de type 2 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Neurologique

- **Convulsions**

Les patients doivent être prévenus que les comprimés CONTRAVE contiennent le même principe actif que les comprimés WELLBUTRIN^{MD} SR à libération prolongée et les comprimés WELLBUTRIN^{MD} XL à libération prolongée, utilisés pour traiter la dépression. CONTRAVE NE doit PAS être administré aux patients recevant déjà un produit renfermant du chlorhydrate de bupropion ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le bupropion, un composant de CONTRAVE, peut provoquer des convulsions. Le risque de convulsions est relié à la dose. L'incidence des convulsions chez les patients ayant reçu CONTRAVE dans les essais cliniques a été d'environ 0,1 % comparativement à 0 % chez les patients recevant le placebo. Le traitement par CONTRAVE doit être cessé et ne pas être repris chez les patients qui ont des convulsions durant le traitement par CONTRAVE.

Le risque de convulsions est aussi lié à des facteurs propres au patient, à des circonstances cliniques et à des médicaments concomitants qui abaissent le seuil de convulsions. Il convient de prendre ces risques en considération avant d'instaurer un traitement par CONTRAVE. CONTRAVE est contre-indiqué chez les patients atteints d'un trouble convulsif, chez les patients qui ont ou ont déjà eu un diagnostic d'anorexie mentale ou de boulimie, chez les patients qui sont soumis à un sevrage brutal de l'alcool, qui prennent des benzodiazépines, des barbituriques ou des antiépileptiques, ou qui consomment d'autres médicaments contenant du bupropion. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit CONTRAVE aux patients présentant des facteurs de prédisposition pouvant augmenter le risque de convulsions, notamment les suivants :

- antécédents de traumatisme crânien ou de convulsions, AVC sévère, malformation artérioveineuse, tumeur ou infection du système nerveux central ou troubles métaboliques (p. ex., hypoglycémie, hyponatrémie, insuffisance hépatique sévère et hypoxie);
- consommation excessive d'alcool ou de sédatifs, dépendance à la cocaïne ou à des psychostimulants, ou sevrage des sédatifs;
- patients atteints de diabète traité par de l'insuline et/ou des antidiabétiques oraux (sulfonylurées et méglitinides) susceptibles d'entraîner une hypoglycémie;
- administration concomitante de médicaments qui peuvent abaisser le seuil de convulsions, notamment des antipsychotiques, des antidépresseurs tricycliques, de la théophylline ou des corticostéroïdes systémiques.

Recommandations pour réduire le risque de convulsions : L'expérience clinique acquise avec le bupropion suggère que le risque de convulsions peut être minimisé en respectant les recommandations posologiques ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), en particulier les suivantes :

- la dose quotidienne totale de CONTRAVE ne dépasse pas plus de 360 mg de bupropion (soit quatre comprimés par jour);
- la dose quotidienne est administrée en doses fractionnées (deux fois par jour);
- la dose est augmentée graduellement;
- pas plus de deux comprimés sont pris en même temps;
- l'administration de CONTRAVE en même temps que la prise de repas riches en gras doit être évitée ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#));
- si le patient oublie de prendre une dose, il doit attendre jusqu'à l'heure prévue de la dose suivante pour reprendre l'administration selon l'horaire habituel.

Si une crise convulsive se produit : Il faut avertir les patients que, s'ils présentent une crise convulsive alors qu'ils prennent CONTRAVE, ils doivent immédiatement communiquer avec leur médecin ou se faire transporter au service des urgences d'un hôpital et cesser de prendre CONTRAVE. Le traitement ne doit pas être repris si un patient a présenté une crise convulsive durant le traitement par WELLBUTRIN^{MD} SR, WELLBUTRIN^{MD} XL ou ZYBAN^{MD}.

- **Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée « syndrome sérotoninergique », est un trouble pouvant menacer le pronostic vital qui a été rapporté avec la prise de bupropion, comme CONTRAVE, particulièrement lorsqu'il est pris en concomitance avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se manifeste par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffée congestive) et une modification de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des phénomènes suivants est observé en présence d'au moins un agent sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par CONTRAVE et des agents sérotoninergiques s'impose, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement à l'instauration du traitement et à chaque augmentation de la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager d'interrompre la prise des agents sérotoninergiques.

Ophtalmologique

- **Glaucome à angle fermé**

La dilatation pupillaire qui se produit à la suite de l'utilisation de nombreux antidépresseurs, y compris le bupropion, un composant de CONTRAVE, peut déclencher un glaucome par fermeture de l'angle chez les patients qui présentent des angles anatomiquement étroits sans signe d'iridectomie.

Psychiatrique

- **Activation maniaque**

Le bupropion, un composant de CONTRAVE, est un médicament utilisé pour le traitement de la dépression. Le traitement antidépresseur peut précipiter la survenue d'un épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque. Le risque semble être plus élevé chez les patients atteints de trouble bipolaire ou qui présentent des facteurs de risque de trouble bipolaire. Avant d'instaurer le traitement par CONTRAVE, évaluez chez les patients la présence d'antécédents de trouble bipolaire et de facteurs de risque de trouble bipolaire (p. ex., antécédents familiaux de trouble bipolaire, suicide ou dépression). CONTRAVE n'est pas approuvé pour le traitement de la dépression bipolaire. Aucune activation maniaque ou hypomaniaque n'a été rapportée dans les essais cliniques évaluant les effets de CONTRAVE chez des patients obèses; toutefois, les patients qui prenaient des médicaments antidépresseurs et ceux qui avaient des antécédents de trouble bipolaire ou d'hospitalisation récente pour un trouble psychiatrique étaient exclus des essais cliniques sur CONTRAVE.

- **Hallucinations**

On a observé chez des patients atteints de dépression majeure traités au bupropion divers signes et symptômes neuropsychiatriques, notamment idées délirantes, hallucinations, psychose, troubles de la concentration, paranoïa et confusion.

Dans un essai multicentrique à long terme, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, mené chez des sujets obèses et en surpoids présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, les hallucinations, considérées comme des effets indésirables apparus au cours du traitement (incluant des cas d'hallucinations auditives et visuelles) ont entraîné l'abandon prématuré du traitement chez 14 des 4455 patients (0,3 %) du groupe CONTRAVE, mais chez aucun des 4450 patients du groupe placebo. Dans les essais de phase 2 et de phase 3 sur CONTRAVE, des hallucinations apparues au cours du traitement ont été signalées chez 2 des 2545 sujets (< 0,1 %) du groupe CONTRAVE (et ont entraîné l'abandon du traitement chez l'un d'eux) et chez aucun des 1515 sujets du groupe placebo.

Rénal

- **Insuffisance rénale**

Il n'y a pas eu d'étude pharmacocinétique menée spécialement sur CONTRAVE chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. D'après les renseignements disponibles pour chacun de ses constituants, l'exposition systémique au bupropion et à ses métabolites est significativement plus élevée (de deux à trois fois), de même que l'exposition systémique à la naltrexone et à ses métabolites, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Par conséquent, la dose quotidienne maximale d'entretien recommandée pour CONTRAVE est de deux comprimés (un comprimé tous les matins et un comprimé tous les soirs) chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. CONTRAVE est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie rénale terminale. On manque de renseignements appropriés pour déterminer la posologie de CONTRAVE chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une insuffisance rénale afin de déceler les effets indésirables (p. ex., insomnie, bouche sèche, convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

CONTRAVE est contre-indiqué pendant la grossesse parce que la perte de poids qui lui est associée n'offre aucun bienfait potentiel à une femme enceinte et peut être nocive pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée des dangers potentiels de la perte de poids de la mère pour le fœtus.

Considérations cliniques

Une prise de poids minimale et aucune perte de poids sont les recommandations actuelles pour toutes les femmes enceintes, y compris celles qui sont en surpoids ou obèses, en raison de la prise de poids obligatoire qui se produit dans les tissus maternels pendant la grossesse.

Données chez l'humain

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur CONTRAVE chez les femmes enceintes. Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des essais cliniques est très limité. Dans les études cliniques, 21 des 3 024 femmes (0,7 %) sont devenues enceintes alors qu'elles prenaient CONTRAVE : 11 ont mené leur grossesse à terme et ont donné naissance à un nourrisson en santé, trois ont opté pour une interruption volontaire de grossesse, quatre ont subi un avortement spontané et l'issue de trois grossesses n'a pas été connue.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On a observé que les constituants de CONTRAVE et leurs métabolites sont sécrétés dans le lait maternel humain. Le transfert de la naltrexone et du 6-bêta-naltrexol dans le lait humain a été rapporté lors de l'administration de naltrexone par voie orale. Le bupropion et ses métabolites sont aussi sécrétés dans le lait maternel humain. CONTRAVE ne devrait pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de CONTRAVE chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, INCLUANT L'AUTOMUTILATION](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 3 239 sujets qui ont participé à un essai clinique sur CONTRAVE, 62 (2 %) étaient âgés de 65 ans et plus et aucun n'avait plus de 75 ans. Les études cliniques sur CONTRAVE n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Les personnes plus âgées peuvent être plus sensibles aux effets indésirables de CONTRAVE sur le système nerveux central. La naltrexone et le bupropion sont connus pour être substantiellement excrétés par les reins, et le risque de réactions indésirables à CONTRAVE peut être plus important chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, il faut choisir la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale. CONTRAVE doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de 65 ans et plus ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec CONTRAVE (incidence ≥ 5 % et deux fois celle du placebo) ont été la nausée, la constipation, les vomissements, les étourdissements et la bouche sèche. De plus, des céphalées ont été observées plus souvent chez les patients du groupe CONTRAVE que chez ceux du groupe placebo (17,6 % vs 10,4 %).

Dans les études cliniques, 24 % des sujets recevant CONTRAVE et 12 % des sujets recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables entraînant le plus fréquemment l'abandon du traitement par CONTRAVE ont été la nausée (6 %), les céphalées (2 %), les étourdissements (1 %) et les vomissements (1 %).

D'autres effets indésirables sont abordés dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) de cette monographie.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de l'association naltrexone/bupropion a été évaluée dans cinq études à double insu contrôlées par placebo chez 4 754 sujets en surpoids ou obèses (3 239 sujets ont été traités par l'association naltrexone/bupropion et 1 515 sujets ont reçu un placebo) pour une période de traitement allant jusqu'à 56 semaines. Tous les sujets ont reçu le médicament de l'étude en plus de conseils sur le régime alimentaire et l'exercice. Dans un essai (N = 793), on a évalué des patients participant à un programme intensif de modification comportementale et, dans un autre essai (N = 505), des patients atteints de diabète de type 2. Dans les cinq essais à répartition aléatoire et contrôlés par placebo, 2482 patients ont reçu CONTRAVE à 32 mg/360 mg par jour dans le cadre de quatre essais de phase 3 de 56 semaines et 63 patients ont reçu une association de naltrexone à 32 mg et de bupropion SR à 400 mg/jour dans une étude de phase 2 de 24 semaines, pour un total de 2545 sujets. La durée moyenne du traitement était de 36 semaines (durée médiane de 56 semaines). La dose initiale a été augmentée hebdomadairement pour atteindre la dose d'entretien en l'espace de 4 semaines. Les caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge moyen de 46 ans, 82 % de femmes, 78 % de race blanche, 25 % atteints d'hypertension, 13 % atteints de diabète de type 2, 56 % atteints de dyslipidémie, 25 % présentant un IMC supérieur à 40 kg/m² et moins de 2 % atteints de coronaropathie.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus en cours de traitement à une incidence ≥ 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo chez des sujets obèses ou en surpoids dans des essais de phase 2/phase 3 sur CONTRAVE*

Système organique/terme privilégié	CONTRAVE* (n = 2545) (%)	Placebo (n = 2545) (%)
Affections cardiaques		
Palpitations	2 %	1 %
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Acouphène	3 %	1 %
Vertige	1 %	< 1 %
Affections oculaires		
Vision trouble	2 %	1 %

Système organique/terme privilégié	CONTRA VE* (n = 2545) (%)	Placebo (n = 2545) (%)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	33 %	7 %
Constipation	19 %	7 %
Vomissements	11 %	3 %
Bouche sèche	8 %	2 %
Diarrhée	7 %	5 %
Douleur abdominale haute	4 %	1 %
Douleur abdominale	3 %	1 %
Dyspepsie	2 %	1 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	4 %	3 %
Irritabilité	3 %	2 %
Agitation	2 %	< 1 %
Infections et infestations		
Grippe	3 %	3 %
Gastro-entérite virale	4 %	3 %
Infection des voies urinaires	3 %	3 %
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Foulure musculaire	2 %	2 %
Investigations		
Élévation de la pression artérielle	2 %	2 %
Augmentation de la fréquence cardiaque	2 %	1 %
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	18 %	10 %
Étourdissements	10 %	3 %
Tremblements	4 %	1 %
Dysgueusie	2 %	1 %
Migraine	2 %	1 %
Perturbation de l'attention	2 %	< 1 %
Léthargie	1 %	< 1 %

Système organique/terme privilégié	CONTRAVE* (n = 2545) (%)	Placebo (n = 2545) (%)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	9 %	6 %
Anxiété	4 %	3 %
Rêves anormaux	1 %	< 1 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	2 %	1 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	3 %	1 %
Éruption cutanée	2 %	2 %
Alopécie	2 %	1 %
Prurit	2 %	1 %
Affections vasculaires		
Bouffée de chaleur	4 %	1 %
Hypertension	3 %	2 %

* CONTRAVE à 32 mg/360 mg (n = 2482) pendant une période allant jusqu'à 52 semaines ou une association de naltrexone à 32 mg et de bupropion SR à 400 mg/jour (n = 63) pendant une période allant jusqu'à 24 semaines.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Chez la grande majorité des sujets traités par l'association naltrexone/bupropion qui ont éprouvé des nausées, l'effet a été signalé dans les 4 premières semaines après le début du traitement. L'effet a généralement été spontanément résolutif, la majorité des cas observés se sont résolus en 4 semaines ou moins et presque tous les cas s'étaient résolus à la semaine 24. De façon similaire, dans la majorité des cas de constipation chez les sujets recevant l'association naltrexone/bupropion, la constipation a été signalée pendant la phase d'augmentation de la dose. Le délai avant la disparition de la constipation a été semblable entre les sujets traités par l'association naltrexone/bupropion et les sujets recevant le placebo.

Chez environ la moitié des sujets traités par l'association naltrexone/bupropion qui ont présenté des vomissements, les premiers vomissements rapportés l'ont été pendant la phase d'augmentation de la dose. Le délai avant la disparition des vomissements a généralement été court (disparition en une semaine ou moins) et presque tous les cas se sont résolus en 4 semaines ou moins. L'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux courants chez les sujets traités par l'association naltrexone/bupropion comparativement à celle chez les sujets recevant le placebo a été la suivante : nausée (31,8 % vs 6,7 %), constipation (18,1 % vs 7,2 %) et vomissements (9,9 % vs 2,9 %). L'incidence des cas sévères de nausée, de constipation et de vomissements a été faible, mais a été plus élevée chez les sujets traités par l'association naltrexone/bupropion que chez les sujets recevant le placebo (nausée sévère :

naltrexone/bupropion 1,9 %, placebo < 0,1 %; constipation sévère : naltrexone/bupropion 0,6 %, placebo 0,1 %; vomissements sévères : naltrexone/bupropion 0,7 %, placebo 0,3 %). Aucun des cas de nausée, de constipation ou de vomissements n'a été jugé grave.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent être plus sensibles à certains des effets indésirables de l'association naltrexone/bupropion liés au système nerveux central (principalement les étourdissements et les tremblements). L'incidence des troubles gastro-intestinaux est plus élevée dans les catégories d'âge plus avancées. Les effets ayant fréquemment mené à l'abandon du traitement chez les personnes âgées ont été la nausée, les vomissements, les étourdissements et la constipation.

Diabète de type 2

Les patients atteints de diabète de type 2 traités par l'association naltrexone/bupropion ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux, principalement la nausée, les vomissements et la diarrhée, à une incidence plus élevée que les sujets non diabétiques. Les patients atteints de diabète de type 2 peuvent être plus susceptibles de présenter ces effets en raison des produits médicinaux qu'ils utilisent en concomitance (p. ex., la metformine) ou peuvent être plus susceptibles d'avoir des troubles gastro-intestinaux sous-jacents (p. ex., gastroparésie) les prédisposant à des symptômes gastro-intestinaux.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux et liés au système nerveux central à une incidence plus élevée, ce qui indique une tolérabilité généralement plus faible de l'association naltrexone/bupropion chez ces patients.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques à une incidence de < 1 % chez les patients traités par CONTRAVE et à une incidence deux fois supérieure à celle observée avec le placebo sont fournis ci-dessous :

Affections cardiaques : tachycardie, infarctus du myocarde

Affections de l'oreille et du labyrinthe : mal des transports

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale basse, éructation, enflure des lèvres, hématochézie, hernie et selles peu fréquentes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : sensation anormale, asthénie, augmentation du niveau d'énergie, soif, sensation de chaleur et malaise

Affections hépatobiliaires : cholécystite

Infections et infestations : pneumonie, laryngite, pharyngite, infection des voies respiratoires, infection à staphylocoques, infection rénale

Investigations : augmentation de la créatininémie, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de calcium sanguin, augmentation des taux d'enzymes hépatiques et diminution de l'hématocrite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, déshydratation

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideur musculaire, protrusion d'un disque intervertébral et douleur à la mâchoire

Troubles du système nerveux : tremblement intentionnel, trouble de l'équilibre, trouble de la mémoire, amnésie, perturbation mentale, mauvaise qualité du sommeil, pré syncope, sensation de brûlure, hyperactivité psychomotrice

Troubles psychiatriques : nervosité, insomnie de milieu de nuit, diminution de la libido, désorientation, dissociation, tension, agitation, perturbation de l'humeur, sautes d'humeur, cauchemars, humeur euphorique

Affections du rein et des voies urinaires : miction impérieuse

Affections des organes de reproduction et du sein : menstruations irrégulières, dysménorrhée, hémorragie vaginale, dysfonction érectile et sécheresse vulvovaginale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : peau sèche, éruption cutanée érythémateuse, hypoesthésie faciale, lésion cutanée et sueurs froides

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables additionnels suivants ont été déterminés après l'homologation de CONTRAVE. Étant donné que ces effets sont rapportés de façon volontaire par une population dont la taille est inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- Perte de connaissance
- Dysphémie : Les cas signalés après la commercialisation portent à penser qu'il existe un lien entre la dysphémie et le bupropion, y compris CONTRAVE. Les symptômes disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement et peuvent réapparaître à la reprise du traitement. Les symptômes peuvent être exacerbés chez les patients ayant des antécédents de dysphémie.

Convulsions

Les cas signalés après la commercialisation portent à penser que, chez les patients ayant subi une crise convulsive, la reprise du traitement par CONTRAVE est associée à un risque de réapparition des crises dans certains cas. Par conséquent, le traitement par CONTRAVE ne doit pas être réinstauré chez les patients s'ils ont déjà subi une crise convulsive pendant le traitement par l'une ou l'autre des préparations de bupropion (WELLBUTRIN^{MD} SR, WELLBUTRIN^{MD} XL ou ZYBAN^{MD}) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Les produits suivants peuvent avoir des interactions médicamenteuses graves avec CONTRAVE :

- médicaments qui contiennent du chlorhydrate de bupropion (p. ex., WELLBUTRIN^{MD} XL, WELLBUTRIN^{MD} SR et ZYBAN^{MD}) administrés concomitamment;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- médicaments qui contiennent de la thioridazine.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) pour en savoir plus.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

L'utilisation concomitante d'IMAO et de bupropion est contre-indiquée. Le bupropion inhibe la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine et peut augmenter le risque de réactions hypertensives lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des médicaments qui inhibent aussi la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine, notamment les IMAO. Les études dans des modèles animaux démontrent que la toxicité aiguë du bupropion est augmentée par la phénelzine, un IMAO. Il faut laisser s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par un IMAO et l'instauration du traitement par CONTRAVE. Réciproquement, il faut laisser s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par CONTRAVE et l'instauration du traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Analgésiques opioïdes

En raison du chlorhydrate de naltrexone qu'il contient, les patients qui prennent CONTRAVE pourraient ne pas retirer les bienfaits complets d'un traitement par des médicaments contenant des opioïdes, comme les préparations contre le rhume et la toux, les préparations anti-diarrhéiques et les analgésiques opioïdes. Chez les patients nécessitant un traitement intermittent par des opiacés, le traitement par CONTRAVE doit être temporairement interrompu et la dose d'opiacés ne doit pas être augmentée au-delà de la dose standard. CONTRAVE peut être utilisé avec précaution après un traitement chronique par opioïdes si le traitement chronique par opioïdes a été arrêté depuis 7 à 10 jours afin de prévenir un sevrage précipité (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interférence avec des produits médicamenteux contenant des opioïdes](#)).

Pendant les études cliniques sur CONTRAVE, l'utilisation concomitante d'opioïdes ou de médicaments semblables aux opioïdes, y compris les analgésiques et les antitussifs, était un critère d'exclusion

Médicaments qui abaissent le seuil de convulsions

Il faut faire preuve d'une extrême prudence en cas d'administration concomitante de CONTRAVE et d'autres médicaments qui abaissent le seuil de convulsion (p. ex., antipsychotiques, antidépresseurs, théophylline, lithium ou corticostéroïdes systémiques).

Utilisez de faibles doses initiales et augmentez la dose graduellement. L'utilisation concomitante d'autres produits contenant du bupropion est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE E PRÉCAUTIONS).

Médicaments dopaminergiques (lévodopa et amantadine)

Le bupropion, la lévodopa et l'amantadine ont des effets agonistes dopaminergiques. Une toxicité pour le SNC a été rapportée lorsque le bupropion était administré en concomitance avec de la lévodopa ou de l'amantadine. Les effets indésirables comprenaient les suivants : confusion, nervosité, agitation, tremblements, ataxie, trouble de la démarche, vertige et étourdissements. On suppose que la toxicité est le résultat d'effets agonistes dopaminergiques cumulatifs. Faites preuve de prudence et surveillez la survenue de tels effets indésirables lorsque CONTRAVE est utilisé en concomitance avec ces médicaments.

Isozymes du CYP

Le bupropion est principalement métabolisé par l'isozyme CYP2B6 en hydroxybupropion. Par conséquent, il existe un risque d'interaction médicamenteuse entre CONTRAVE et les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de l'isozyme CYP2B6 (voir ci-dessous, Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de CONTRAVE).

Le bupropion et ses métabolites inhibent l'isozyme CYP2D6 (voir ci-dessous, Interactions médicamenteuses possibles entre CONTRAVE et d'autres médicaments). L'administration concomitante de thioridazine, un antipsychotique, est contre-indiquée puisque le bupropion peut inhiber le métabolisme de la thioridazine, ce qui est associé à une augmentation de la concentration de la thioridazine et à un risque potentiellement plus important d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite. L'utilisation concomitante de CONTRAVE et de tamoxifène peut entraîner une réduction de l'efficacité du tamoxifène.

9.3 Interactions médicament-comportement

Utilisation avec l'alcool

Bien que les données cliniques n'aient pas identifié d'interaction pharmacocinétique entre le bupropion et l'alcool, dans le cadre de la pharmacovigilance il y a eu de rares signalements d'effets indésirables neuropsychiatriques ou de tolérance réduite à l'alcool chez des patients qui buvaient de l'alcool alors qu'ils étaient traités par du bupropion. Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique connue entre la naltrexone et l'alcool. La consommation d'alcool pendant le traitement par CONTRAVE doit être réduite au minimum ou évitée.

Fumeurs

Une analyse regroupée des données sur CONTRAVE n'a révélé aucune différence importante des concentrations plasmatiques du bupropion ou de la naltrexone entre les fumeurs et les non-fumeurs. Les effets du tabagisme sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion ont été étudiés chez 34 volontaires hommes et femmes en santé; 17 étaient des fumeurs de cigarette chroniques et 17 étaient non-fumeurs. Après l'administration orale d'une dose unique de 150 mg de bupropion, il n'y a eu aucune différence statistiquement significative de la C_{max} , de la demi-vie, de la T_{max} , de l'ASC ou de la clairance du bupropion ou de ses métabolites actifs entre les fumeurs et les non-fumeurs.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses possibles entre CONTRAVE et d'autres médicaments

Les interactions médicamenteuses entre CONTRAVE et des substrats du CYP2D6 (métoprolol) ou d'autres médicaments (atorvastatine, glyburide, lisinopril, nifédipine, valsartan) ont été évaluées. De plus, les interactions médicamenteuses entre le bupropion, un composant de CONTRAVE, et des substrats du CYP2D6 (désipramine) ou d'autres médicaments (citalopram, lamotrigine) ont aussi été évaluées (Tableau 4).

Tableau 4 : Effet de l'administration concomitante de l'association naltrexone/bupropion sur l'exposition systémique à d'autres médicaments.

Posologie de l'association naltrexone/bupropion	Médicament administré en concomitance	
	Nom et schémas posologiques	Variation de l'exposition systémique
Instaurez les médicaments suivants à une dose dans le bas de l'intervalle posologique en cas d'utilisation en concomitance avec CONTRAVE.		
Bupropion 150 mg deux fois par jour pendant 10 jours	Désipramine Dose unique de 50 mg	↑ de 5 fois de l'ASC, ↑ de 2 fois de la C _{max}
Bupropion 300 mg (à libération prolongée) une fois par jour pendant 14 jours	Citalopram 40 mg une fois par jour pendant 14 jours	↑ de 40 % de l'ASC, ↑ de 30 % de la C _{max}
Naltrexone/bupropion 16 mg/180 mg deux fois par jour pendant 7 jours	Métoprolol Dose unique de 50 mg	↑ de 4 fois de l'ASC, ↑ de 2 fois de la C _{max}
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les médicaments suivants lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec CONTRAVE :		
Naltrexone/bupropion Dose unique de 16 mg/180 mg	Atorvastatine Dose unique de 80 mg	Aucun effet
Naltrexone/bupropion Dose unique de 16 mg/180 mg	Glyburide Dose unique de 6 mg	Aucun effet
Naltrexone/bupropion Dose unique de 16 mg/180 mg	Lisinopril Dose unique de 40 mg	Aucun effet
Naltrexone/bupropion Dose unique de 16 mg/180 mg	Nifédipine Dose unique de 90 mg	Aucun effet
Naltrexone/bupropion Dose unique de 16 mg/180 mg	Valsartan Dose unique de 320 mg	Aucun effet
Bupropion 150 mg deux fois par jour pendant 12 jours	Lamotrigine Dose unique de 100 mg	Aucun effet
La prudence est conseillée avec les médicaments suivants en cas d'utilisation en concomitance avec CONTRAVE.		
Bupropion Comprimés à libération prolongée dosés à 150 mg	Digoxine	↓ de 1,6 fois de l'ASC, ↑ de 1,8 fois de la Cl _{ré nale}

Médicaments métabolisés par le CYP2D6

Dans une étude clinique, CONTRAVE (32 mg de naltrexone/360 mg de bupropion) administré quotidiennement a été utilisé en concomitance avec une dose de 50 mg de métoprolol (un substrat du CYP2D6). CONTRAVE a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du métoprolol d'environ 4 et 2 fois, respectivement, comparativement à l'ASC et la C_{max} du métoprolol lorsqu'il est administré seul. Des interactions médicamenteuses cliniques similaires entraînant une exposition pharmacocinétique accrue des substrats du CYP2D6 ont été observées avec le bupropion utilisé sous la forme d'un agent simple en association avec de la désipramine ou de la venlafaxine. L'administration concomitante de la thioridazine, un antipsychotique, est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration de CONTRAVE en concomitance avec d'autres médicaments métabolisés par l'isozyme CYP2D6, notamment certains antidépresseurs (ISRS et de nombreux antidépresseurs tricycliques), antipsychotiques (p. ex., halopéridol, rispéridone), bêta-bloquants (p. ex., métoprolol) et antiarythmiques de classe 1C (p. ex., propafénone et flécaïnide), doit être envisagée avec prudence et le traitement par le médicament concomitant doit être instauré à une dose dans le bas de son intervalle posologique. Si CONTRAVE est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient qui reçoit déjà un médicament métabolisé par le CYP2D6, la nécessité d'augmenter la dose de ce dernier doit être examinée, particulièrement pour les médicaments concomitants qui ont un index thérapeutique étroit (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Tamoxifène

Le tamoxifène est un pro médicament qui nécessite une activation métabolique par le CYP2D6. L'administration concomitante de ce médicament avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 comme le bupropion peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites du métabolite actif principal (endoxifène). Par conséquent, comme l'utilisation chronique d'inhibiteurs du CYP2D6 en concomitance avec le tamoxifène peut entraîner une efficacité réduite du tamoxifène, le bupropion ne doit pas être utilisé en association avec le tamoxifène et d'autres options de traitement doivent être envisagées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Digoxine

L'administration concomitante de CONTRAVE et de digoxine peut diminuer le taux plasmatique de digoxine. Il convient de surveiller le taux plasmatique de digoxine chez les patients traités de façon concomitante par l'association naltrexone/bupropion et la digoxine. Les cliniciens doivent être conscients du fait que le taux de digoxine peut augmenter lorsqu'il y a arrêt du traitement par l'association naltrexone/bupropion et que, dans ce contexte, la surveillance des patients s'impose en vue de déceler une éventuelle toxicité digitalique.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS/IRSN)

La prise concomitante d'ISRS/IRSN et de bupropion augmente le risque de toxicité sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique](#)).

Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de CONTRAVE

Le bupropion est principalement métabolisé en hydroxybupropion par le CYP2B6. Par conséquent, il y a un potentiel d'interactions médicamenteuses entre CONTRAVE et des médicaments qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2B6.

Les interactions médicamenteuses entre des inhibiteurs du CYP2B6 (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel), des inducteurs du CYP2B6 (ritonavir, lopinavir) et le bupropion (un des composants de CONTRAVE), ou entre d'autres médicaments (atorvastatine, glyburide, métoprolol, lisinopril, nifédipine, valsartan) et CONTRAVE ont été évaluées (Tableau 5). Bien qu'ils n'aient pas été étudiés de façon systématique, la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne peuvent avoir un effet inducteur sur le métabolisme du bupropion.

Tableau 5 : Effet de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à l'association naltrexone/bupropion

Nom et schémas posologiques	Médicament administré en concomitance		
	Composants de CONTRAVE	Variation de l'exposition systémique	
N'excédez pas la dose d'un comprimé de CONTRAVE deux fois par jour avec les médicaments suivants :			
Ticlopidine 250 mg deux fois par jour pendant 4 jours	Bupropion Hydroxybupropion	↑ de 85 % de l'ASC, ↑ de 38 % de la C _{max} ↓ de 84 % de l'ASC, ↓ de 78 % de la C _{max}	
Clopidogrel 75 mg une fois par jour pendant 4 jours	Bupropion Hydroxybupropion	↑ de 60 % de l'ASC, ↑ de 40 % de la C _{max} ↓ de 52 % de l'ASC, ↓ de 50 % de la C _{max}	
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour CONTRAVE lorsqu'il est administré en concomitance avec les médicaments suivants :			
Atorvastatine Dose unique de 80 mg	Naltrexone 6-bêta naltrexol	Aucun effet Aucun effet	
	Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	Aucun effet Aucun effet Aucun effet Aucun effet	
	Lisinopril Dose unique de 40 mg	Naltrexone 6-bêta naltrexol	Aucun effet Aucun effet
		Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	Aucun effet Aucun effet Aucun effet Aucun effet
Valsartan Dose unique de 320 mg	Naltrexone 6-bêta naltrexol	Aucun effet Aucun effet	
	Bupropion Hydroxybupropion	Aucun effet ↓ de 14 % de l'ASC, aucun effet sur la C _{max}	
	Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	Aucun effet Aucun effet	
Cimétidine Dose unique de 800 mg	Bupropion Hydroxybupropion Thréo/Érythrohydrobupropion	Aucun effet Aucun effet ↑ de 16 % de l'ASC, ↑ de 32 % de la C _{max}	

Citalopram 40 mg une fois par jour pendant 14 jours	Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	Aucun effet Aucun effet Aucun effet Aucun effet
Métoprolol Dose unique de 50 mg	Naltrexone 6-bêta naltrexol Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	↓ de 25 % de l'ASC, ↑ de 29 % de la C _{max} Aucun effet Aucun effet Aucun effet Aucun effet Aucun effet
Nifédipine Dose unique de 90 mg	Naltrexone 6-bêta naltrexol Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	↑ de 24 % de l'ASC, ↑ de 58 % de la C _{max} Aucun effet Aucun effet sur l'ASC, ↑ de 22 % de la C _{max} Aucun effet Aucun effet Aucun effet
Prasugrel 10 mg une fois par jour pendant 6 jours	Bupropion Hydroxybupropion	↑ de 18 % de l'ASC, ↑ de 14 % de la C _{max} ↓ de 24 % de l'ASC, ↓ de 32 % de la C _{max}

Utilisez CONTRAVE avec prudence avec les médicaments suivants :

Glyburide Dose unique de 6 mg*	Naltrexone 6-bêta naltrexol Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	↑ de 2 fois de l'ASC, ↑ de 2 fois de la C _{max} Aucun effet ↑ de 36 % de l'ASC, ↑ de 18 % de la C _{max} ↑ de 22 % de l'ASC, ↑ de 21 % de la C _{max} Aucun effet sur l'ASC, ↑ de 15 % de la C _{max} Aucun effet
-----------------------------------	---	---

Évitez l'utilisation concomitante de CONTRAVE avec les médicaments suivants :

Ritonavir 100 mg deux fois par jour pendant 17 jours	Bupropion Hydroxybupropion Thréohydrobupropion Érythrohydrobupropion	↓ de 22 % de l'ASC, ↓ de 21 % de la C _{max} ↓ de 23 % de l'ASC, aucun effet sur la C _{max} ↓ de 38 % de l'ASC, ↓ de 39 % de la C _{max} ↓ de 48 % de l'ASC, ↓ de 28 % de la C _{max}
--	---	---

600 mg deux fois par jour pendant 8 jours	Bupropion	↓ de 66 % de l'ASC, ↓ de 62 % de la C _{max}
	Hydroxybupropion	↓ de 78 % de l'ASC, ↓ de 42 % de la C _{max}
	Thréohydrobupropion	↓ de 50 % de l'ASC, ↓ de 58 % de la C _{max}
	Érythrohydrobupropion	↓ de 68 % de l'ASC, ↓ de 48 % de la C _{max}
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours	Bupropion	↓ de 57 % de l'ASC, ↓ de 57 % de la C _{max}
	Hydroxybupropion	↓ de 50 % de l'ASC, ↓ de 31 % de la C _{max}
Éfavirenz 600 mg une fois par jour pendant 2 semaines	Bupropion	↓ de 55 % de l'ASC, ↓ de 34 % de la C _{max}
	Hydroxybupropion	Aucun effet sur l'ASC, ↑ de 50 % de la C _{max}

* L'effet de la nourriture a été un facteur de confusion jouant sur les résultats, car du glucose oral était administré en concomitance avec le traitement.

Inhibiteurs du CYP2B6

Ticlopidine et clopidogrel : Le traitement concomitant par ces médicaments peut augmenter l'exposition au bupropion mais diminuer l'exposition à l'hydroxybupropion. Pendant l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2B6 (p. ex., la ticlopidine ou le clopidogrel), la dose quotidienne de CONTRAVE ne doit pas dépasser deux comprimés (un comprimé tous les matins et un comprimé tous les soirs) ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Inducteurs du CYP2B6

Ritonavir, lopinavir et éfavirenz : Le traitement concomitant par ces médicaments peut diminuer l'exposition au bupropion et à l'hydroxybupropion, et réduire l'efficacité. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de ritonavir, de lopinavir ou d'éfavirenz.

Interaction avec des transporteurs de médicament

L'administration de CONTRAVE en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats transportés par le transporteur de cation organique 2 (OCT2), y compris la metformine, doit être envisagée avec prudence et il faut surveiller la survenue d'effets indésirables chez les patients.

Dans une étude de phase 1 en ouvert selon un plan séquentiel qui évaluait l'effet potentiel de multiples doses orales de CONTRAVE sur les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose orale de metformine chez des sujets en santé, les résultats ont montré que l'exposition globale à la metformine (ASC_∞ et ASC_t) était supérieure de 23 % lorsque CONTRAVE était présent comparativement à la metformine seule. L'effet de CONTRAVE sur les paramètres pharmacocinétiques de la metformine est probablement dû à une combinaison des effets sur le transporteur OCT2 et à des effets temporaires légers sur la filtration glomérulaire.

9.5 Interactions médicament-aliment

CONTRAVE ne doit pas être pris avec des repas riches en gras en raison de l'augmentation

significative de l'exposition systémique au bupropion et à la naltrexone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie avec CONTRAVE.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des résultats faux-positifs aux tests de dépistage urinaires immunochimiques pour les amphétamines ont été rapportés chez des patients prenant du bupropion. Cela est dû à un manque de spécificité de certains tests. Des résultats de test faux-positifs peuvent être obtenus même après l'arrêt du traitement par le bupropion. Des tests de confirmation, comme la chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse, permettront de distinguer le bupropion des amphétamines.

Augmentations de la créatininémie

Lors d'essais contrôlés sur CONTRAVE d'une durée d'un an, des augmentations moyennes plus importantes de la créatininémie, entre le début et la fin de l'essai, ont été observées dans le groupe CONTRAVE par rapport au groupe placebo (0,07 mg/dL et 0,01 mg/dL, respectivement) ainsi qu'entre la valeur initiale et la valeur maximale pendant le suivi (0,15 mg/dL et 0,07 mg/dL, respectivement). Des augmentations de la créatininémie qui dépassaient la limite supérieure de la normale et qui étaient aussi égales ou supérieures à 50 % de la valeur initiale se sont produites chez 0,6 % des sujets traités par CONTRAVE et chez 0,1 % des sujets recevant le placebo. Une étude in vitro portant sur les interactions médicamenteuses a montré que le bupropion et ses métabolites inhibent le transporteur de cation organique 2 (OCT2), lequel intervient dans la sécrétion tubulaire de la créatinine, ce qui laisse croire que l'augmentation de la créatininémie observée peut être attribuable à l'inhibition de l'OCT2.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

CONTRAVE a deux composants : la naltrexone, un antagoniste des opioïdes, et le bupropion, un inhibiteur relativement faible de la recapture neuronale de la dopamine et de la norépinéphrine. Des études non cliniques indiquent que la naltrexone et le bupropion ont des effets sur deux régions distinctes du cerveau impliquées dans la régulation de l'apport alimentaire : l'hypothalamus (le centre de régulation de l'appétit) et le circuit dopaminergique mésolimbique (le système de récompense). Les effets neurochimiques exacts de CONTRAVE qui entraînent la perte de poids ne sont pas entièrement compris.

10.2 Pharmacodynamie

Ensemble, le bupropion et la naltrexone ont augmenté in vitro le taux de décharge des neurones hypothalamiques à pro-opiomélanocortine (POMC) qui sont associés à la régulation de l'appétit. L'association du bupropion et de la naltrexone a également réduit l'apport alimentaire lorsqu'elle a été injectée dans l'aire tegmentale ventrale du circuit mésolimbique chez la souris, une zone qui est associée à la régulation des voies de récompense et des envies impérieuses de nourriture.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et traitement actif, comportant trois permutations, 78 sujets en bonne santé ont reçu 8 mg de naltrexone et 90 mg de bupropion deux fois par jour, les jours 1 à 3, 16 mg de naltrexone et 180 mg de bupropion deux fois par jour, les jours 4 à 10, et 16 mg de naltrexone et 180 mg de bupropion, le matin du jour 11. Le traitement par naltrexone/bupropion a été associé à une élévation de la fréquence cardiaque, avec des différences statistiquement significatives, par rapport au placebo, au chapitre de la variation moyenne de la fréquence cardiaque, entre le début de l'étude avant l'administration de la dose et 23,5 heures après la dose, incluant la valeur mesurée au jour 11. La différence maximale par rapport au placebo était de 7,5 bpm (IC à 90 %, de 6,2 à 8,8) à l'évaluation après 3 h. Aucun effet important évident sur les intervalles QTc, QRS ou PR n'a été observé. Dans cette étude où l'association naltrexone/bupropion n'était pas administrée avec des aliments, les valeurs moyennes de C_{\max} étaient de 1,2 ng/mL pour le naltrexone et de 103,9 ng/mL pour le bupropion.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

- **Naltrexone**

Après l'administration d'une dose orale unique de CONTRAVE (deux comprimés à 8 mg de naltrexone/90 mg de bupropion) à des sujets en santé, la concentration maximale moyenne de naltrexone (C_{\max}) a été de 1,4 ng/mL, le temps avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{\max}) a été de 2 heures, et l'ampleur de l'exposition ($ASC_{0-\text{inf}}$) a été de 8,4 ng·hr/mL.

- **Bupropion**

Après l'administration d'une dose orale unique de CONTRAVE (deux comprimés à 8 mg de naltrexone/90 mg de bupropion) à des sujets en santé, la concentration maximale moyenne de bupropion (C_{\max}) a été de 168 ng/mL, le temps avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{\max}) a été de 3 heures, et l'ampleur de l'exposition ($ASC_{0-\text{inf}}$) a été de 1 607 ng·hr/mL.

Effet de la nourriture sur l'absorption

Lorsque CONTRAVE a été administré avec un repas riche en gras, l'ASC et la C_{\max} de la naltrexone ont augmenté de 2,1 fois et 3,7 fois, respectivement, et l'ASC et la C_{\max} du bupropion ont augmenté de 1,4 fois et 1,8 fois, respectivement. Par conséquent, CONTRAVE ne doit pas être pris avec des repas riches en gras en raison de l'augmentation significative de l'exposition systémique au bupropion et à la naltrexone.

Distribution

- **Naltrexone**

La naltrexone est liée aux protéines plasmatiques à 21 %. Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre pour la naltrexone (V_{ss}/F) est de 5 697 litres.

- **Bupropion**

Le bupropion est lié aux protéines plasmatiques à 84 %. Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre pour le bupropion (V_{ss}/F) est de 880 litres.

Métabolisme

- **Naltrexone**

Le principal métabolite de la naltrexone est le 6-bêta-naltrexol. On pense que l'activité de la naltrexone est attribuable à la fois à la molécule mère et au métabolite 6-bêta-naltrexol. Bien qu'il soit moins puissant, le 6-bêta-naltrexol est éliminé plus lentement et circule donc à des concentrations bien plus élevées que celles de la naltrexone. La naltrexone et le 6-bêta-naltrexol ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et les études in vitro indiquent qu'il n'y a aucun potentiel d'inhibition ou d'induction d'isozymes importantes.

- **Bupropion**

Le bupropion est largement métabolisé avec trois métabolites actifs : l'hydroxybupropion, le thréohydrobupropion et l'érythrohydrobupropion. Les métabolites ont des demi-vies d'élimination plus longues que le bupropion et s'accumulent dans une plus grande mesure. À la suite de l'administration de bupropion, plus de 90 % de l'exposition provient des métabolites. Les observations in vitro indiquent que le CYP2B6 est la principale isozyme impliquée dans la formation de l'hydroxybupropion tandis que les isozymes du cytochrome P450 ne sont pas impliquées dans la formation des autres métabolites actifs. Le bupropion et ses métabolites inhibent le CYP2D6. La liaison aux protéines plasmatiques de l'hydroxybupropion est semblable à celle du bupropion (84 %) tandis que les deux autres métabolites ont environ la moitié de ce taux de liaison.

Élimination

- **Naltrexone**

La naltrexone et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins (53 % à 79 % de la dose). L'excrétion urinaire de naltrexone inchangée représente moins de 2 % de la dose orale. L'excrétion urinaire de 6-bêta-naltrexol inchangé et conjugué représente 43 % de la dose orale. La clairance rénale de la naltrexone va de 30 à 127 mL/min, ce qui indique que l'élimination rénale se fait principalement par filtration glomérulaire. La clairance rénale du 6-bêta-naltrexol va de 230 à 369 mL/min, ce qui indique un mécanisme de sécrétion tubulaire rénale supplémentaire. L'excrétion fécale est une voie d'élimination mineure.

Après l'administration d'une dose orale unique de comprimés CONTRAVE à des sujets en santé, la demi-vie d'élimination moyenne ($T_{1/2}$) a été d'environ 5 heures pour la naltrexone. Après l'administration de CONTRAVE deux fois par jour, la naltrexone ne s'est pas accumulée et sa cinétique est apparue linéaire. Toutefois, comparativement à la naltrexone, le 6-bêta-naltrexol s'accumule dans une plus grande mesure (ratio d'accumulation ~3).

- **Bupropion**

Après l'administration orale de 200 mg de bupropion marqué au carbone 14 à des humains, 87 % et 10 % de la dose radioactive ont été retrouvés dans l'urine et les selles, respectivement. La fraction de la dose orale de bupropion excrétée inchangée a été de 0,5 %, une observation cohérente avec le métabolisme intensif du bupropion.

Après l'administration d'une dose orale unique de comprimés CONTRAVE à des sujets en santé, la demi-vie d'élimination moyenne ($T_{1/2}$) a été d'environ 21 heures pour le bupropion.

Après l'administration de CONTRAVE deux fois par jour, les métabolites du bupropion, et dans une moindre mesure du bupropion sous forme inchangée, s'accumulent et atteignent les concentrations à l'état d'équilibre en environ une semaine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques de CONTRAVE chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été évalués.
- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétique de CONTRAVE n'ont pas été évalués dans la population gériatrique. Les effets de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de la naltrexone ou du bupropion et de leurs métabolites n'ont pas été entièrement caractérisés. Un examen des concentrations à l'état d'équilibre du bupropion dans plusieurs études d'efficacité sur la dépression où les patients recevaient une dose allant de 300 à 750 mg/jour selon un schéma à trois prises quotidiennes n'a révélé aucun lien entre l'âge (18 à 83 ans) et les concentrations plasmatiques de bupropion. Une étude de pharmacocinétique sur une dose unique a démontré que l'élimination du bupropion et de ses métabolites chez les sujets âgés était similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes. Les données indiquent qu'il n'y a pas d'effet important de l'âge sur la concentration de bupropion; toutefois, une autre étude de pharmacocinétique où des doses uniques et multiples étaient administrées a indiqué que les personnes âgées sont exposées à un risque plus élevé d'accumulation du bupropion et de ses métabolites (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).
- **Sexe** : Une analyse de données regroupées sur CONTRAVE n'a pas indiqué de différence cliniquement importante des paramètres pharmacocinétiques du bupropion ou de la naltrexone selon le sexe
- **Origine ethnique** : Une analyse de données regroupées sur CONTRAVE n'a pas indiqué de différence cliniquement importante des paramètres pharmacocinétiques du bupropion ou de la naltrexone selon la race.
- **Insuffisance hépatique** : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur l'administration de CONTRAVE à des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les sujets atteints d'insuffisance hépatique ont été exclus des essais de phase 3 sur CONTRAVE. Les renseignements suivants sur chacun de ses constituants sont disponibles :

Naltrexone

On a rapporté une augmentation de l'ASC de la naltrexone d'environ 5 et 10 fois chez les patients atteints de cirrhose compensée et décompensée respectivement, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. Les données indiquent également des changements de la biodisponibilité de la naltrexone selon la gravité de la maladie hépatique.

Bupropion

L'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du bupropion a été caractérisé dans deux essais portant sur une dose unique, l'un mené auprès de patients atteints de maladie hépatique alcoolique et l'autre chez des patients atteints de

cirrhose légère à modérée.

Le premier essai a montré que la demi-vie de l'hydroxybupropion a été significativement plus longue chez huit patients atteints de maladie hépatique alcoolique que chez huit volontaires en santé (32 ± 14 heures vs 21 ± 5 heures, respectivement). Bien que cette observation n'ait pas été statistiquement significative, les ASC du bupropion et de l'hydroxybupropion ont été plus variables et ont eu tendance à être plus importantes (de 53 % à 57 %) chez les patients atteints de maladie hépatique alcoolique. Les différences de la demi-vie du bupropion et des autres métabolites dans les deux groupes de patients ont été minimes.

Le deuxième essai n'a démontré aucune différence statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites actifs chez neuf sujets atteints de cirrhose légère à modérée comparativement à huit volontaires en santé. Toutefois, on a observé une plus grande variabilité de certains paramètres pharmacocinétiques du bupropion (ASC, C_{max} et T_{max}) et de ses métabolites actifs ($t_{1/2}$) chez les sujets atteints de cirrhose légère à modérée. Chez les sujets atteints de cirrhose sévère, des changements significatifs des paramètres pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites ont été observés (Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du bupropion et de ses métabolites chez les patients atteints de cirrhose sévère : Taux par rapport à ceux observés chez les témoins en santé appariés

	C_{max}	ASC	$t_{1/2}$	T_{max}^*
Bupropion	1,69	3,12	1,43	0,5 h
Hydroxybupropion	0,31	1,28	3,88	19 h
Amino-alcool thréo/érythrohydrobupropion	0,69	2,48	1,96	20 h

* = Différence

La dose de CONTRAVE doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique](#)). CONTRAVE est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique grave ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Insuffisance rénale** : Il n'y a pas eu d'étude pharmacocinétique menée spécialement sur CONTRAVE chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. Les sujets atteints d'insuffisance rénale ont été exclus des essais de phase 3 sur CONTRAVE. Les renseignements suivants sont disponibles sur chacun de ses constituants :

Naltrexone

Peu de renseignements sont disponibles sur l'administration de la naltrexone à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Dans une étude auprès de sept patients atteints de maladie rénale terminale nécessitant une dialyse, les concentrations plasmatiques maximales de la naltrexone ont été au moins 6 fois plus élevées que celles observées chez les sujets en santé.

Bupropion

Peu de renseignements sont disponibles sur l'administration de bupropion à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. Une comparaison entre des sujets normaux et des patients atteints de maladie rénale terminale de différents essais a démontré que la C_{max} et l'ASC du bupropion étaient comparables dans les deux groupes, tandis que pour les métabolites hydroxybupropion et thréohydrobupropion, on observait une augmentation de l'ASC de respectivement 2,3 et 2,8 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Un deuxième essai comparant des sujets normaux et des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG de $30,9 \pm 10,8$ mL/min) a montré que l'exposition après une dose unique de 150 mg de bupropion à libération prolongée était plus élevée d'environ 2 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale tandis que les niveaux d'exposition à l'hydroxybupropion et au thréo/érythrohydrobupropion (combinés) étaient semblables entre les deux groupes. L'élimination du bupropion ou de ses principaux métabolites peut être réduite en présence d'insuffisance rénale.

La dose de CONTRAVE doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. CONTRAVE est contreindiqué chez les patients atteints de maladie rénale terminale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 25 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

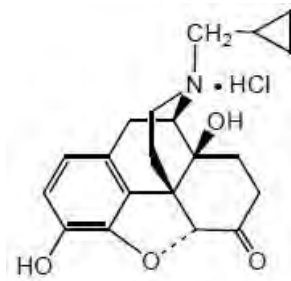
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de naltrexone

Nom chimique : morphinan-6-one, 17-(cyclopropylméthyl) -4,5-époxy-3,14- dihydroxy-, chlorhydrate, (5 α)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀H₂₃NO₄•HCl 377,86 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de naltrexone est un composé cristallin blanc à jaunâtre.

Solubilité : Il est soluble dans l'eau à une proportion d'environ 100 mg/mL.

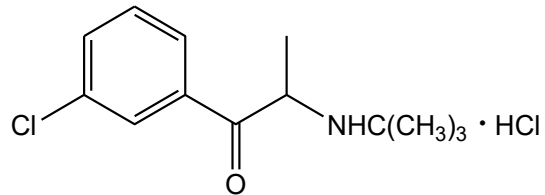
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de bupropion

Nom chimique : (±)-1-(3-chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-
1- chlorhydrate de propanone

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : La poudre de chlorhydrate de bupropion est blanche, cristalline

Solubilité : Très soluble dans l'eau

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Indiqué en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation du niveau d'activité physique pour la prise en charge du poids à long terme chez les adultes

Les effets de CONTRAVE sur la perte de poids conjointement à un apport calorique réduit et à une augmentation du niveau d'activité physique ont été étudiés dans des essais de phase 2 et de phase 3 sur l'obésité, menés à double insu et contrôlés par placebo (intervalle d'IMC de 27 à 45 kg/m²) d'une durée de 16 à 56 semaines dans lesquels les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir de la naltrexone (16 à 50 mg/jour) ou du bupropion (300 à 400 mg/jour) ou un placebo.

Effet sur la perte de poids et le maintien du poids

Quatre essais de phase 3 multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo sur l'obésité d'une durée de 56 semaines (*CONTRAVE Obesity Research, ou COR-I, COR-II, COR-BMOD, et COR-Diabètes*) ont été menés pour évaluer l'effet de l'administration de CONTRAVE conjointement à des modifications du mode de vie chez 4 536 patients répartis aléatoirement pour recevoir CONTRAVE ou un placebo. Les essais COR-I, COR-II et COR-BMOD ont admis des patients atteints d'obésité (IMC de 30 kg/m² ou plus) ou en surpoids (IMC de 27 kg/m² ou plus) et présentant au moins une comorbidité (hypertension ou dyslipidémie). L'essai COR-Diabètes a admis des patients avec un IMC supérieur à 27 kg/m² atteints de diabète de type 2 avec ou sans hypertension ou dyslipidémie et n'ayant pas atteint la cible glycémique, soit un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 %, avec ou sans la prise d'antidiabétiques oraux.

Le traitement a été instauré avec une période d'augmentation de la dose suivie d'un traitement continu pendant une période d'environ 1 an. On a donné aux patients l'instruction de prendre CONTRAVE avec de la nourriture. Les essais COR-I, COR-II et COR-Diabètes comprenaient un programme dans lequel les patients devaient se soumettre à un régime alimentaire hypocalorique correspondant à une diminution de l'apport calorique d'environ 500 kcal/jour, à des conseils comportementaux et à une augmentation de leur niveau d'activité physique. L'essai COR-BMOD comprenait un programme intensif de modification comportementale consistant en 28 séances de conseils en groupe sur 56 semaines ainsi que la prescription d'un régime alimentaire et d'exercice physique.

Dans les essais de phase 3 combinés COR-I, COR-II et COR-BMOD, l'âge moyen était de 46 ans, 83 % des patients étaient des femmes, 77 % des patients étaient de race blanche, 18 % étaient de race noire et 5 % étaient de races autres. Au début de l'étude, l'IMC moyen était de 36 kg/m² et le tour de taille moyen était de 110 cm. Sur la population globale de ces trois essais, 25 % des patients était hypertendus, 33 % avaient une glycémie à jeun \geq 100 mg/dL (5,6 mMol/L) au départ, 54 % étaient dyslipidémiques à l'admission à l'étude et 11 % étaient atteints de diabète de type 2. Dans l'essai de phase 3 COR-Diabètes, l'âge moyen était de 54 ans, 54 % des patients étaient des femmes, 80 % des patients étaient de race blanche, 16 % étaient de race noire et 4 % étaient de races autres. Au début de l'étude, l'IMC moyen était de 37 kg/m², le tour de taille moyen était de 115 cm et le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8 %. À l'admission à l'étude, 62 % des patients étaient atteints d'hypertension et 84 %, de dyslipidémie.

Un pourcentage substantiel de patients répartis aléatoirement se sont retirés des essais avant la semaine 56 : 45 % pour le groupe placebo et 46 % pour le groupe CONTRAVE. La majorité de ces patients ont abandonné dans les 12 premières semaines de traitement. Environ 24 % des

patients traités par CONTRAVE et 12 % des patients recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

Les deux critères d'évaluation co-principaux étaient la variation en pourcentage du poids corporel par rapport à la valeur de départ et la proportion de sujets obtenant une diminution totale ≥ 5 % de leur poids corporel. Le principal critère d'évaluation était déterminé à la 56^e semaine pour les études COR-I, COR-BMOD et COR-Diabète. Dans l'étude COR-II, le principal critère d'évaluation était déterminé à la 28^e semaine puisque les patients n'ayant pas répondu étaient répartis aléatoirement de nouveau pour recevoir une dose plus élevée de naltrexone à partir de la 28^e semaine. C'est pourquoi les résultats sur l'efficacité de COR-II ne sont pas entièrement décrits; toutefois, les résultats étaient généralement conformes à ceux de l'étude COR-I.

Les résultats des études COR-I, COR-BMOD et COR-Diabète sont présentés ci-dessous.

Dans l'essai de 56 semaines COR-I, la variation moyenne du poids corporel a été de $-5,4$ % chez les patients répartis pour recevoir CONTRAVE à 32 mg/360 mg comparativement à $-1,3$ % chez les patients répartis pour recevoir le placebo (population en ITT), comme présenté dans le Tableau 7 et la Figure 1. Dans cet essai, une réduction d'au moins 5 % du poids corporel par rapport au début a été obtenue plus fréquemment chez les patients traités par CONTRAVE à 32 mg/360 mg que chez les patients recevant le placebo (42 % vs 17 %).

Comme présenté dans le Tableau 7, dans l'étude COR-I les sujets ont eu un pourcentage moyen de perte de poids corporel de $-5,4$ % sous CONTRAVE comparativement à $-1,3$ % sous placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % du poids corporel du début a été observée plus fréquemment chez les sujets traités par CONTRAVE (31 %) que chez ceux recevant le placebo (12 %) (Tableau 7). Une perte de poids plus marquée a été observée dans la cohorte de sujets ayant été jusqu'au bout des 56 semaines de traitement par CONTRAVE ($-8,1$ %) comparativement au placebo ($-1,8$ %). Des résultats comparables ont été observés dans l'étude COR-II, qui suivait un plan similaire, une perte de poids significative ayant été observée chez les sujets traités par CONTRAVE comparativement à ceux recevant le placebo pour le critère d'évaluation à 28 semaines, et elle s'est maintenue jusqu'à 56 semaines après le début de l'étude (Tableau 7).

CONTRAVE a aussi été évalué en association avec des conseils intensifs de modification comportementale dans l'étude COR-BMOD. En lien avec cette mesure, la perte de poids moyenne par rapport au début chez les patients sous CONTRAVE a été plus importante ($-8,1$ %) que celle dans l'étude COR-I ($-5,4$ %) à la semaine 56, et de même ($-4,9$ %) chez les patients recevant le placebo par rapport à ($-1,3$ %) dans l'étude COR-I.

Les effets du traitement observés chez les sujets obèses et en surpoids atteints de diabète de type 2 (étude COR-Diabète) ont été plutôt moins prononcés que ceux observés dans les autres études de phase 3, mais CONTRAVE ($-3,7$ %) a été significativement ($p < 0,001$) plus efficace que le placebo ($-1,7$ %) dans cette population.

Tableau 7 : Perte de poids moyenne (% de variation) entre le début de l'étude et la semaine 56 (population en intention de traiter (ITT/méthode de la dernière observation reportée LOCF) dans les études de phase 3 sur CONTRAVE COR-I, COR-BMOD, et COR-Diabète

	COR-I		COR-BMOD		COR-Diabète	
	CONTRAVE 32 mg/360 mg	Placebo	CONTRAVE E 32 mg/360 mg	Placebo	CONTRAVE 32 mg/360 mg	Placebo
N	538	536	565	196	321	166
Analyse en intention de traiter[†]						
Poids de départ (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3
Variation moyenne (%) selon la méthode des MC (IC à 95 %)	-5,4* (-6,0, -4,8)	-1,3 (-1,9, -0,07)	-8,1* (-8,8, -7,4)	-4,9 (-6,1, -3,7)	-3,7 (-4,3, -3,1)	-1,7 (-2,5, -0,9)
Différence par rapport au placebo (moyenne selon la méthode des MC) (IC à 95 %)	-4,0* (-4,8, -3,3)		-3,2* (-4,5, -1,8)		-2,0* (-3,0, -1,0)	

IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés.

Intervalle de confiance à 95 % calculés comme moyenne des MC $\pm 1,96 \times$ erreur-type.

† Les sujets qui ont été répartis aléatoirement sont ceux pour lesquels on avait une mesure du poids corporel de départ et au moins une mesure du poids corporel après le début de l'étude pendant la période de traitement définie. Toutes les données sur le poids corporel dont on disposait au cours de la phase de traitement à double insu sont comprises dans l'analyse, incluant celles recueillies chez les sujets ayant cessé le médicament à l'étude. Les résultats sont basés sur la méthode de la dernière observation reportée (LOCF).

* Différence par rapport au placebo, $p < 0,001$.

Les études COR-I, COR-BMOD et COR-Diabète ont été menées chez des sujets qui étaient obèses ou en surpoids et présentaient des comorbidités. L'étude COR-BMOD comportait un programme de modification comportementale plus intensif. L'étude COR-Diabète a été menée chez des sujets qui étaient en surpoids ou obèses et étaient atteints de diabète de type 2.

Les pourcentages de patients ayant obtenu une perte de poids corporel d'au moins 5 % ou d'au moins 10 % par rapport au début ont été plus importants parmi les patients répartis pour

recevoir CONTRAVE, comparativement à ceux recevant le placebo (Tableau 8), dans les quatre essais sur l'obésité.

Tableau 8 : Pourcentage (%) des sujets ayant perdu $\geq 5\%$ et $\geq 10\%$ de leur poids corporel entre le début de l'étude et la semaine 56 (ITT/LOCF et tous les sujets répartis aléatoirement/BOCF) dans les études de phase 3 COR-I, COR-BMOD et COR-Diabète

	COR-I		COR-BMOD		COR-Diabète	
	CONTRAVE 32 mg/ 360 mg	Placebo	CONTRAVE 32 mg/ 360 mg	Placebo	CONTRAVE 32 mg/ 360 mg	Placebo
Analyse en intention de traiter[†]						
n	538	536	565	196	321	166
Perte de poids $\geq 5\%$	42*	17	57*	43	36*	18
Perte de poids $\geq 10\%$	21*	7	35*	21	15**	5
Population répartie aléatoirement^{††}						
n	583	581	591	202	335	170
Perte de poids $\geq 5\%$	31*	12	46**	34	28*	14
Perte de poids $\geq 10\%$	17*	5	30*	17	13**	5

† Les sujets qui ont été répartis aléatoirement sont ceux pour lesquels on avait une mesure du poids corporel de départ et au moins une mesure du poids corporel après le début de l'étude pendant la période de traitement définie. Toutes les données sur le poids corporel dont on disposait au cours de la phase de traitement à double insu sont comprises dans l'analyse, incluant celles recueillies chez les sujets ayant cessé le médicament à l'étude. Les résultats sont basés sur la méthode de la dernière observation reportée (LOCF).

‡ Selon la méthode de l'observation de départ reportée (BOCF), c'est-à-dire que les sujets ayant arrêté le traitement avant la semaine 56 étaient considérés comme des non-répondeurs.

* Différence par rapport au placebo, $p < 0,001$.

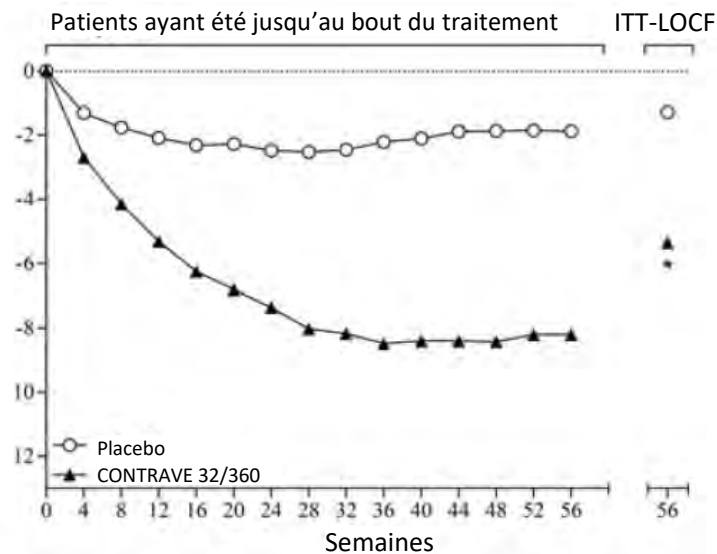
** Différence par rapport au placebo, $p < 0,01$.

Les études COR-I, COR-BMOD et COR-Diabète ont été menées chez des sujets qui étaient obèses ou en surpoids et présentaient des comorbidités. L'étude COR-BMOD comportait un programme de modification comportementale plus intensif. L'étude COR-Diabète a été menée chez des sujets qui étaient en surpoids ou obèses et étaient atteints de diabète de type 2.

Parmi les sujets pour lesquels on disposait de données à la semaine 16 dans les quatre essais cliniques de phase 3, 50,8 % de ceux répartis aléatoirement pour recevoir CONTRAVE avaient perdu $\geq 5\%$ de leur poids corporel de départ, comparativement à 19,3 % des sujets recevant le placebo (répondeurs à la semaine 16). De plus, parmi les répondeurs à la semaine 16 qui recevaient CONTRAVE, le taux de rétention sous traitement a été élevé; 87 % ayant terminé 1 an de traitement. Le seuil de perte de poids $\geq 5\%$ à la semaine 16 avait une valeur de prédiction positive de 86,4% et une valeur de prédiction négative de 84,8% pour déterminer que les sujets traités par CONTRAVE rencontreraient l'objectif d'une perte de poids d'au moins 5% à la semaine 56. On n'a pas observé plus de problèmes de tolérabilité et d'innocuité chez les patients n'ayant pas rempli le critère de réponse précoce par rapport aux patients qui avaient obtenu une réponse précoce favorable.

La perte de poids obtenue jusqu'à la semaine 56 est illustrée, selon l'étude, aux figures 1, 2 et 3 ci-dessous, pour les patients qui ont mené à terme les 56 semaines du traitement à double insu;

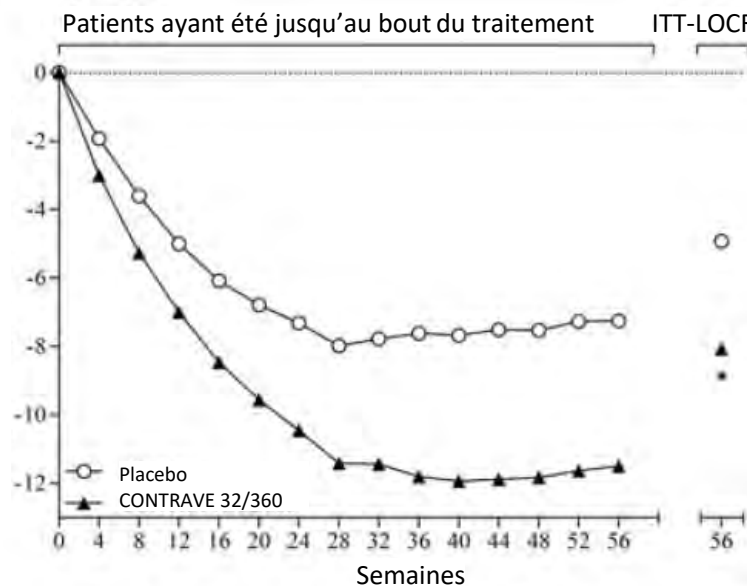
les résultats de l'analyse ITT/LOCF sont indiqués pour la fin de la période de 56 semaines.



* $p < 0,001$ vs placebo

Figure 1 : Perte de poids en fonction du temps dans la population des patients ayant suivi le traitement jusqu'au bout

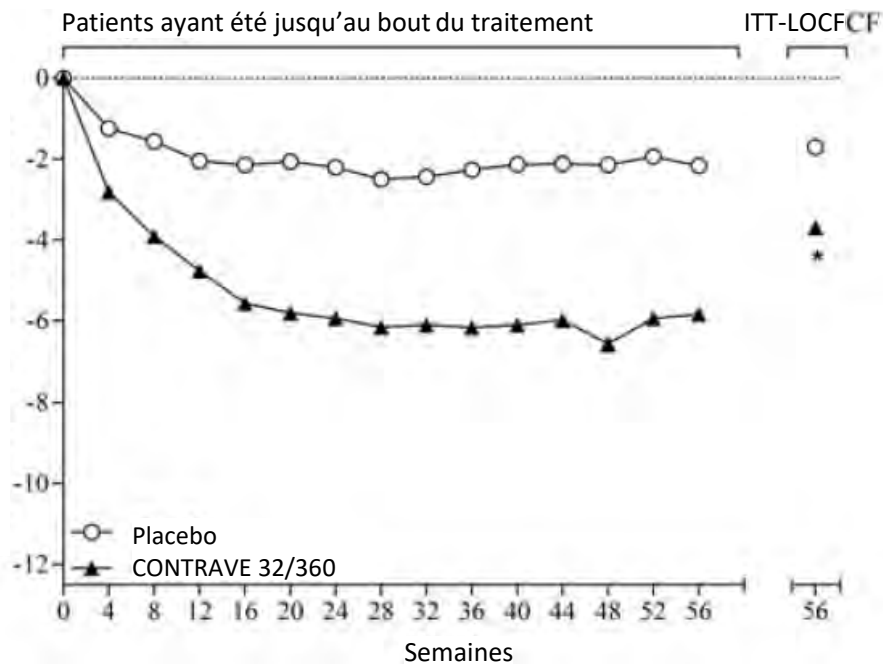
Essai COR-I : 50,1 % des patients du groupe placebo et 49,2 % des patients du groupe CONTRAVE ont abandonné le traitement.



* $p < 0,001$ vs placebo

Figure 2 : Perte de poids en fonction du temps dans la population des patients ayant suivi le traitement jusqu'au bout : Essai COR-BMOD

Essai COR-BMOD : 41,6 % des patients du groupe placebo et 42,1 % des patients du groupe CONTRAVE ont abandonné le traitement.



* $p < 0,001$ vs placebo

Figure 3 : Perte de poids en fonction du temps dans la population des patients ayant suivi le traitement jusqu'au bout : Essai COR-Diabète

Essai COR-Diabète : 41,2 % des patients du groupe placebo et 47,8 % des patients du groupe CONTRAVE ont abandonné le traitement.

Effet sur les paramètres cardiovasculaires et métaboliques

Les variations des paramètres cardiovasculaires et métaboliques associés à l'obésité sont présentés pour les études COR-I et COR-BMOD (patients non diabétiques) au Tableau 9 et pour l'étude COR-Diabète au Tableau 10. Les variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque moyennes sont également décrites plus en détail dans une autre section ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque](#)).

Tableau 9 : Variation des paramètres cardiovasculaires et métaboliques, entre le début de l'étude et la semaine 56, dans les études de phase 3 COR-I et COR-BMOD (patients non diabétiques obèses ou en surpoids)

Paramètres	COR-I				
	CONTRAVE 32 mg/360 mg n = 471		Placebo n = 511		CONTRAVE moins placebo (moyenne selon la méthode des MC)
	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ†	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ†	
Tour de taille, cm	108,8	-6,2	110,0	-2,5	-3,8
Pression artérielle systolique, mm Hg	118,9	-0,1	119,0	-1,9	1,8
Pression artérielle diastolique, mm Hg	77,1	0,00	77,3	-0,9	0,9
Fréquence cardiaque, bpm	72,1	1,0	71,8	-0,2	1,2
		Variation par rapport au départ† en %		Variation par rapport au départ† en %	
Triglycérides, mMol/L*	1,3	-11,6	1,3	1,7	-10,7
C-HDL, mMol/L	1,3	8,0	1,3	0,8	7,2
C-LDL, mMol/L	3,1	-2,0	3,1	-0,5	-1,5
Paramètres	COR-BMOD				
	CONTRAVE 32 mg/360 mg n = 482		Placebo n = 193		CONTRAVE moins placebo (moyenne selon la méthode des MC)
	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ†	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ†	
Tour de taille, cm	109,3	-10,0	109,0	-6,8	-3,2
Pression artérielle systolique, mm Hg	116,9	-1,3	116,7	-3,9	2,6
Pression artérielle diastolique, mm Hg	78,2	-1,4	77,2	-2,8	1,4
Fréquence cardiaque, bpm	70,7	1,1	70,4	0,2	0,9
		Variation par rapport au départ† en %		Variation par rapport au départ† en %	
Triglycérides, mMol/L*	1,24	-17,8	1,16	-7,4	-9,9
C-HDL, mMol/L	1,6	9,4	1,4	2,8	6,6
C-LDL, mMol/L	2,8	7,1	2,8	10,0	-2,9

* Les valeurs correspondent aux valeurs médianes initiales, à la variation médiane en % et aux estimations de Hodges-Lehmann de la différence médiane entre les traitements.

† Moyennes selon la méthode des moindres carrés, provenant de tous les sujets répartis aléatoirement qui présentaient une mesure du poids corporel prise au début de l'étude et au

moins une mesure faite au cours du traitement par le médicament à l'étude. Selon la méthode LOCF où la dernière observation sous traitement était reportée.

Les études COR-I et COR-BMOD ont été menées chez des sujets qui étaient obèses ou en surpoids et présentaient des comorbidités. L'étude COR-BMOD comportait un programme de modification comportementale plus intensif.

Tableau 10 : Variation des paramètres cardiovasculaires et métaboliques, entre le début de l'étude et la semaine 56, dans l'étude de phase 3 COR-Diabète (patients atteints de diabète de type 2 obèses ou en surpoids)

Paramètres	CONTRAVE 32 mg/360 mg n = 265		Placebo n = 159		CONTRAVE moins placebo (moyenne selon la méthode des MC)
	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ [†]	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ [†]	
Taux d'HbA _{1c} , %	8,0	-0,6	8,0	-0,1	-0,5
Glycémie à jeun, mMol/L	8,9	-0,7	9,1	-0,2	-0,4
Tour de taille, cm	115,6	-5,0	114,3	-2,9	-2,1
Pression artérielle systolique, mm Hg	125,0	0,0	124,5	-1,1	1,2
Pression artérielle diastolique, mm Hg	77,5	-1,1	77,4	-1,5	0,4
Fréquence cardiaque, bpm	72,9	0,7	73,1	-0,2	0,9
	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ [†] en %	Moyenne initiale	Variation par rapport au départ [†] en %	CONTRAVE moins placebo (moyenne selon la méthode des MC)
Triglycérides, mMol/L*	1,7	-7,7	1,9	-8,6	-3,3
C-HDL, mMol/L	1,2	7,4	1,2	-0,2	7,6
C-LDL, mMol/L	2,6	2,4	2,6	4,2	-1,9

† Moyennes selon la méthode des moindres carrés, provenant de tous les sujets répartis aléatoirement qui présentaient une mesure du poids corporel prise au début de l'étude et au moins une mesure faite au cours du traitement par le médicament à l'étude. Selon la méthode LOCF où la dernière observation sous traitement était reportée.

* Les valeurs correspondent aux valeurs médianes initiales, à la variation médiane en % et aux estimations de Hodges-Lehmann de la différence médiane entre les traitements.

Effet sur la composition corporelle

Dans un sous-ensemble de sujets, la composition corporelle a été mesurée à l'aide d'une technique d'absorptiométrie radiologique à double énergie (*DEXA pour dual energy X-ray absorptiometry*) (CONTRAVE = 79 sujets et placebo = 45 sujets). L'évaluation par DEXA a montré que le traitement par CONTRAVE était associé à des réductions par rapport au départ du gras corporel total plus importantes que celles associées au placebo. Les résultats dans ce

petit échantillon de sujets ont indiqué que la plupart des variations de masse corporelle tant dans le groupe CONTRAVE que dans le groupe placebo (-6,97 kg pour CONTRAVE et -2,01 kg pour le placebo) étaient attribuables à une diminution de la masse grasse (-4,72 kg pour CONTRAVE et -1,44 kg pour le placebo) plutôt qu'à celle de la masse maigre (-1,94 pour CONTRAVE vs -0,60 pour le placebo), mesurées par DEXA. Sur le plan de la composition corporelle, les diminutions de la masse grasse en pourcentage tant dans le groupe CONTRAVE que dans le groupe placebo étaient de -2,44 % vs -0,77 %, respectivement, tels que mesurées par DEXA.

15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la carcinogénèse, la mutagenèse et l'altération de la fertilité associées à l'association des ingrédients dans CONTRAVE. Les observations suivantes viennent d'études menées séparément sur la naltrexone et le bupropion. Les effets carcinogènes, mutagènes et d'altération de la fertilité potentiels du métabolite 6-β-naltrexol ne sont pas connus. Les marges d'innocuité ont été estimées en utilisant une exposition de surface corporelle (mg/m²) basée sur un poids corporel de 100 kg.

Dans une étude de carcinogénicité de deux ans menés avec la naltrexone sur des rats, on a observé de légères augmentations du nombre de mésothéliomes testiculaires chez les mâles et de tumeurs d'origine vasculaire chez les mâles et les femelles. L'incidence des mésothéliomes chez les mâles à qui l'on administrait de la naltrexone à une dose alimentaire de 100 mg/kg/jour (approximativement 50 fois la dose thérapeutique recommandée, sur la base de la dose d'entretien de naltrexone en mg/m² pour CONTRAVE) a été de 6 %, comparativement à une incidence historique maximum de 4 %. L'incidence des tumeurs vasculaires chez les mâles et les femelles recevant des doses alimentaires de 100 mg/kg/jour a été de 4 %, mais seule l'incidence chez les femelles était supérieure à une incidence historique maximum de 2 %. Il n'y a eu aucun signe de carcinogénicité dans l'étude de deux ans avec administration alimentaire de naltrexone à des souris mâles et femelles.

Des études sur la carcinogénicité à vie du bupropion ont été menées chez des rats et des souris à des doses allant jusqu'à 300 et 150 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont environ 15 et 3 fois la dose maximum de bupropion recommandée chez l'humain (DMRH) que contient CONTRAVE, respectivement, en mg/m². Dans l'étude chez le rat, il y eu une augmentation des lésions prolifératives nodulaires du foie à des doses de 100 à 300 mg/kg/jour (environ 5 à 15 fois la DMRH du bupropion que contient CONTRAVE en mg/m²); des doses plus faibles n'ont pas été testées. La question de savoir si de telles lésions peuvent être des précurseurs de néoplasme du foie n'a pas encore été résolue. On n'a pas observé de lésions du foie similaires dans l'étude chez la souris, et aucune augmentation des tumeurs malignes du foie et d'autres organes n'a été observée dans les deux études.

On a obtenu des données limitées montrant un faible effet génotoxique de la naltrexone dans un test de mutation génétique sur une lignée cellulaire mammalienne, dans le test de mutation récessive létale sur la drosophile, et dans des tests non spécifiques de réparation de l'ADN sur

E. coli. Cependant, aucun signe de potentiel génotoxique n'a été observé dans une variété d'autres tests in vitro, y compris des tests de mutation génétique sur des bactéries, des levures, ou dans une deuxième lignée cellulaire mammalienne, dans un test d'aberration chromosomique et dans un test des dommages sur l'ADN de cellules humaines. La naltrexone n'a pas montré de clastogénicité dans un test in vivo des micronoyaux de souris.

Le bupropion a produit une réponse positive (deux à trois fois le taux de mutation chez les témoins) pour deux des cinq souches du test de mutagénicité bactérienne de Ames et une augmentation des aberrations chromosomiques dans l'une de trois études cytogénétiques in vivo sur la moelle osseuse de rats.

La naltrexone administrée oralement à des rats a causé une augmentation significative des fausses grossesses et une diminution des taux de grossesse chez les rates à une dose de 100 mg/kg/jour (environ 50 fois la DMRH de la naltrexone que contient CONTRAVE en mg/m²). Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des mâles à ce niveau de dose. La pertinence de ces observations pour la fertilité chez l'humain n'est pas connue.

Une étude de fertilité sur le bupropion administré à des rats à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 15 fois la DMRH du bupropion que contient CONTRAVE en mg/m²) n'a mis en évidence aucune altération de la fertilité.

Reproduction

Aucune étude sur la reproduction et le développement n'a été menée sur l'association de naltrexone et de bupropion dans CONTRAVE. Les marges d'innocuité ont été estimées en utilisant une exposition de surface corporelle (mg/m²) basée sur un poids corporel de 100 kg.

Des études séparées sur le bupropion et la naltrexone ont été menées chez des rates et des lapines gravides.

La naltrexone administrée oralement a été associée à une augmentation de l'incidence de perte foétale précoce chez les rates ayant reçu ≥ 30 mg/kg/jour (180 mg/m²/jour) et les lapines recevant ≥ 60 mg/kg/jour (720 mg/m²/jour), des doses équivalant à au moins 15 et 60 fois, respectivement, la dose maximum recommandée chez l'humain (DMRH) de la naltrexone que contient CONTRAVE en mg/m². Il n'y a eu aucun signe de tératogénicité lorsque la naltrexone a été administrée oralement à des rates et à des lapines pendant la période principale d'organogenèse à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (approximativement 100 et 200 fois la dose thérapeutique recommandée, respectivement, en mg/m²). Les rats ne produisent pas de quantités appréciables de 6- β -naltrexol, le métabolite principal chez l'humain; par conséquent le potentiel de toxicité reproductive du métabolite chez le rat n'est pas connu.

Le bupropion a été administré oralement dans des études menées sur des rates et des lapines à des doses allant jusqu'à 450 et 150 mg/kg/jour, respectivement (approximativement 20 et 15 fois la DMRH, respectivement, du bupropion que contient CONTRAVE en mg/m²), pendant la période de l'organogenèse. Il n'y a eu aucun signe clair d'activité tératogène; cependant, chez les lapines, une légère augmentation de l'incidence de malformations foétales et d'anomalies squelettiques a été observée à la plus faible dose testée (25 mg/kg/jour, approximativement 2 fois la DMRH en mg/m²) et aux doses plus élevées. Une diminution du poids foétal a été observée aux doses de 50 mg/kg et plus (approximativement 5 fois la DMRH du bupropion que contient CONTRAVE en mg/m²). Lorsqu'on a administré aux rates des doses orales de bupropion allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (approximativement 15 fois la DMRH du bupropion que contient CONTRAVE en mg/m²) avant l'accouplement et pendant toute la période de grossesse et d'allaitement, il n'y a eu aucun effet indésirable apparent sur le développement de la progéniture.

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS
LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT**

Pr**CONTRAVE**^{MD}

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de naltrexone et de chlorhydrate de bupropion

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **CONTRAVE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CONTRAVE**.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux :

- L'un des ingrédients de **CONTRAVE** est le bupropion. Lorsque vous prenez **CONTRAVE** pour la première fois ou lorsque la dose est ajustée, il est possible que vous sentiez votre état s'aggraver au lieu de s'améliorer. Les symptômes peuvent comprendre l'apparition ou l'aggravation d'un sentiment d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Il est important de parler régulièrement avec votre professionnel de la santé de la façon dont vous vous sentez durant votre traitement.
- Il peut vous être utile de dire à un membre de votre famille ou à un ami proche que vous prenez ce médicament pour vous aider à gérer votre poids. Demandez-lui de lire le présent dépliant. Vous pourriez lui demander de vous dire s'il s'inquiète de changements dans votre comportement.
- Si votre comportement change, dites-le sans attendre à votre professionnel de la santé.
- Si vous avez des idées d'automutilation ou de suicide ou que vous songez à faire du mal une autre personne à tout moment, dites-le à votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital sans attendre. La surveillance étroite d'un professionnel de la santé est nécessaire dans une telle situation.

Pourquoi **CONTRAVE est-il utilisé?**

CONTRAVE est utilisé parallèlement à un régime alimentaire réduit en calories et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids chez les adultes :

- obèses; ou
- en surpoids et qui ont au moins une affection liée au surpoids, telle que :
 - de l'hypertension artérielle contrôlée, sous traitement;
 - un diabète de type 2;
 - un taux élevé de lipides dans le sang (cholestérol ou autres types de gras).

On ignore s'il est sécuritaire de prendre CONTRAVE avec d'autres produits pour la perte de poids, incluant les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre ou les produits naturels. On ignore également si CONTRAVE peut modifier votre risque de problèmes cardiaques ou vasculaires (comme l'accident vasculaire cérébral) ou votre risque de décès en raison de problèmes cardiaques ou vasculaires.

CONTRAVE n'est pas destiné aux patients de moins de 18 ans.

Comment CONTRAVE agit-il?

CONTRAVE contient deux ingrédients, le chlorhydrate de naltrexone et le chlorhydrate de bupropion. Ces médicaments agissent sur deux zones distinctes du cerveau qui aident à contrôler l'alimentation (appétit et fringales).

Quels sont les ingrédients de CONTRAVE?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de naltrexone et chlorhydrate de bupropion.

Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, chlorhydrate de L-cystéine, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, edetate disodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose anhydre, lactose monohydratée, macrogol/peg, stéarate de magnésium et talc.

CONTRAVE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 8 mg de chlorhydrate de naltrexone et 90 mg de chlorhydrate de bupropion par comprimé. Les comprimés sont bleus, ronds avec l'inscription « NB-890 » d'un côté.

Ne prenez pas CONTRAVE si :

- vous êtes allergique à la naltrexone ou au bupropion ou à tout ingrédient de CONTRAVE;
- vous faites de l'hypertension artérielle qui ne peut être maîtrisée avec un médicament;
- vous avez de graves problèmes de foie;
- vous souffrez d'insuffisance rénale terminale (incapacité des reins à remplir pleinement leur fonction pour répondre aux besoins de l'organisme);
- vous présentez, ou avez présenté des convulsions;
- vous prenez l'antipsychotique thioridazine, généralement utilisé pour traiter la schizophrénie et les psychoses. Un composant de CONTRAVE peut augmenter le taux de thioridazine dans le sang;
- vous prenez n'importe quel autre médicament contenant du chlorhydrate de bupropion, comme WELLBUTRIN^{MD} SR, WELLBUTRIN^{MD} XL et ZYBAN^{MD};
- vous êtes atteint, ou avez été atteint d'un trouble alimentaire tel que :
 - anorexie (manger très peu);
 - boulimie (manger trop et vomir pour éviter de prendre du poids);
- vous présentez une dépendance à des analgésiques opioïdes ou vous prenez des médicaments pour parvenir à arrêter de prendre des opioïdes (comme de la méthadone ou de la buprénorphine) ou vous êtes en cours de sevrage d'opioïdes;

- vous buvez beaucoup d'alcool et vous avez cessé brusquement d'en boire;
- vous prenez des médicaments sédatifs (pour vous faire dormir), des benzodiazépines ou des médicaments anticonvulsivants et vous cessez de les utiliser d'un seul coup;
- vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).
 - Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de prendre un IMAO.
 - **Ne commencez pas** à prendre CONTRAVE si vous n'avez pas cessé de prendre votre IMAO depuis au moins 14 jours;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant que vous prenez CONTRAVE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CONTRAVE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes exposé à un risque élevé de convulsions, notamment si vous :
 - avez subi un grave traumatisme crânien;
 - avez déjà eu des crises ou des convulsions, en particulier pendant un traitement par CONTRAVE, WELLBUTRIN^{MD} SR, WELLBUTRIN^{MD} XL ou ZYBAN^{MD};
 - avez ou avez eu une tumeur ou une infection au cerveau ou à la moelle épinière;
 - avez fait un accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau);
 - souffrez de problèmes touchant les vaisseaux sanguins;
 - présentez un faible taux de sodium ou de sucre dans votre sang;
 - présentez un faible taux d'oxygène dans votre organisme;
 - avez des problèmes au foie;
 - avez une dépendance à la cocaïne ou à d'autres drogues qui stimulent le système nerveux central;
 - prenez trop de sédatifs ou présentez des symptômes de sevrage après avoir cessé de prendre des sédatifs;
 - consommez beaucoup d'alcool;
 - souffrez de diabète et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour maîtriser votre taux de sucre dans le sang (p. ex., sulfonylurées, méglitinides);
 - prenez des médicaments qui abaissent le seuil de convulsions (p. ex., médicaments servant à traiter la dépression et d'autres troubles mentaux, théophylline ou corticostéroïdes à action générale);
- vous êtes atteint ou avez été atteint de dépression ou de toute autre maladie mentale;
- vous souffrez d'un trouble bipolaire ou êtes plus à risque d'en souffrir (notamment en raison d'antécédents familiaux de trouble bipolaire, de pensées ou de comportements suicidaires ou d'une dépression);
- vous avez des pensées ou des comportements suicidaires ou avez fait une tentative de suicide dans le passé;
- vous présentez ou avez déjà présenté des problèmes de foie;
- vous êtes atteint d'hypertension artérielle maîtrisée avec un médicament ou présentez un risque élevé d'être atteint d'hypertension artérielle;
- vous avez ou avez déjà eu une crise cardiaque;

- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- vous êtes incapable de digérer le lactose (intolérance au lactose), car CONTRAVE contient du lactose. Le lactose est un ingrédient du lait;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. CONTRAVE peut passer dans le lait maternel et pourrait être néfaste pour le bébé. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous devez prendre CONTRAVE ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux;
- vous avez une dépendance à l'alcool ou suivez un traitement contre une telle dépendance;
- vous avez perdu beaucoup de poids;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, une maladie auto-immune faisant en sorte que votre système immunitaire s'attaque aux tissus et aux organes de votre corps;
- vous présentez un angle iridocornéen anatomiquement étroit (espace ou angle anormalement restreint entre la cornée et l'iris).

Autres mises en garde:

CONTRAVE peut provoquer ce qui suit :

- **Glaucome à angle fermé** (douleur oculaire causée par une hausse de la pression à l'intérieur des yeux).
- **Augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque** : vous pourriez être plus à risque si vous souffrez déjà d'hypertension.
- **Hallucinations, idées délirantes, paranoïa** (voir ou sentir des choses qui n'existent pas ou y croire).
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)** : vous pourriez être plus à risque de présenter une hypoglycémie si vous souffrez de diabète de type 2 et que vous perdez du poids en prenant CONTRAVE. Cela s'applique uniquement si vous prenez des médicaments tels que de l'insuline ou des sulfonylurées pour traiter le diabète de type 2. Votre traitement contre le diabète pourrait devoir être modifié.
- **Problèmes de foie** : il s'agit notamment de l'hépatite (inflammation du foie) et de la dysfonction hépatique.
- **Convulsions (crise convulsive)** : Le risque d'avoir une crise convulsive pendant le traitement par CONTRAVE est lié à la dose. Il est important que vous preniez CONTRAVE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit. Si vous avez une crise convulsive pendant que vous prenez CONTRAVE, arrêtez de prendre CONTRAVE et appelez immédiatement votre médecin.

Le risque de convulsions est accru lorsque vous prenez CONTRAVE, particulièrement :

- si votre dose de CONTRAVE est augmentée;
- si vous ne prenez pas CONTRAVE tel qu'il est prescrit;
- si vous prenez CONTRAVE avec des repas riches en gras;
- si vous prenez certains médicaments en même temps;

- si vous êtes déjà exposé à un risque plus élevé de convulsions.
- **Toxicité sérotoninergique** (aussi appelée « syndrome sérotoninergique ») : CONTRAVE peut entraîner une toxicité sérotoninergique, un problème de santé rare pouvant mettre votre vie en danger. Celle-ci peut provoquer des modifications importantes dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique est plus susceptible de survenir lorsque vous commencez à prendre CONTRAVE ou lorsque votre dose est augmentée. Elle peut aussi survenir si vous prenez CONTRAVE en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, sueurs, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
 - tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, exagération des réflexes, perte de coordination, bouffées de chaleur;
 - battements cardiaques rapides, variations de la pression artérielle;
 - confusion, agitation, impatience, hallucinations, changements de l'humeur, perte de conscience, anxiété et coma.
- **Réaction allergique grave** : Cette réaction peut persister même après que vous avez cessé de prendre CONTRAVE. La consommation d'alcool augmente le risque de réaction allergique. Vous devriez éviter de consommer de l'alcool durant votre traitement par CONTRAVE.
 - **Lupus érythémateux disséminé et lupus érythémateux cutané** : CONTRAVE a été associé à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes chez les patients vulnérables au lupus érythémateux disséminé et au lupus érythémateux cutané. Ce sont des maladies auto-immunes faisant en sorte que votre système immunitaire s'attaque aux tissus et aux organes de votre corps. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous observez les phénomènes suivants : plaques se formant principalement au visage, fatigue, douleur articulaire, enflure aux articulations, douleur musculaire, éruption cutanée, enflure, fièvre, nausées ou perte d'appétit.

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** plus loin pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez CONTRAVE, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé déterminera si CONTRAVE vous convient. Il vous exposera également les risques d'anomalies congénitales et de complications après la naissance si vous prenez CONTRAVE pendant votre grossesse.

Surdose d'opioïdes : La naltrexone, l'un des ingrédients de CONTRAVE, peut augmenter vos risques de surdosage aux opioïdes si vous prenez des médicaments opioïdes tout en prenant

CONTRAVE. Les exemples d'opioïdes ou de médicaments contenant des opioïdes incluent l'héroïne, les analgésiques sur ordonnance et la méthadone.

Vous pouvez présenter un surdosage accidentel aux opioïdes de deux façons :

- La naltrexone inhibe les effets des opioïdes. Pour cette raison, ne prenez pas de grandes quantités d'opioïdes pour essayer de surmonter les effets inhibiteurs de la naltrexone sur les opioïdes. Cela pourrait entraîner des lésions graves, le coma ou la mort.
- Après la prise de naltrexone, son effet d'inhibition diminue lentement et disparaît avec le temps. Si vous avez déjà pris des drogues de rue à base d'opioïdes ou des médicaments contenant des opioïdes, l'utilisation d'opioïdes en quantités similaires à celles utilisées avant le traitement par CONTRAVE peut entraîner une surdose et la mort. Vous pourriez aussi être plus sensible aux effets de plus faibles doses d'opioïdes :
 - après une cure de désintoxication;
 - quand votre prochaine dose de CONTRAVE est due;
 - si vous oubliez de prendre une dose de CONTRAVE;
 - après l'arrêt du traitement par CONTRAVE.

Il est important que vous informiez votre famille et les personnes qui vous sont proches de cette sensibilité accrue aux opioïdes et du risque de surdosage.

Sevrage des opiacés : Vous ne devez avoir utilisé aucun type d'opioïde (abstinence des opioïdes) depuis au moins 7 à 10 jours avant de commencer à prendre CONTRAVE. Ceci inclut les drogues de rue, les analgésiques sous ordonnance (y compris le tramadol), les médicaments contre la toux, le rhume ou la diarrhée qui contiennent des opioïdes, ou des médicaments contre la dépendance aux opioïdes (p. ex., buprénorphine ou méthadone). L'utilisation d'opioïdes dans les 7 à 10 jours qui précèdent le début de la prise de CONTRAVE pourrait vous causer des symptômes soudains de sevrage aux opioïdes quand vous le prenez. Le sevrage soudain des opioïdes peut être grave, et vous pourriez devoir vous rendre à l'hôpital. Prévenez votre professionnel de la santé que vous prenez CONTRAVE avant une procédure médicale ou une intervention chirurgicale.

Analyses et examens : Votre professionnel de la santé peut demander certaines analyses (p. ex., des analyses de sang) et effectuer divers examens pour surveiller :

- votre pression artérielle et votre fréquence cardiaque avant votre traitement par CONTRAVE et périodiquement au cours de celui-ci, surtout si vous souffrez de diabète de type 2;
- le taux de sucre et le nombre de globules rouges dans votre sang avant et pendant votre traitement par CONTRAVE, surtout si vous souffrez de diabète de type 2;
- les changements émotionnels et comportementaux au cours des premiers mois suivant le début de votre traitement et après toute modification de la dose de CONTRAVE, notamment les manifestations d'anxiété, d'agitation ou d'irritabilité ainsi que les

modifications de comportement et les idées et comportements suicidaires;

- le bon fonctionnement de vos reins;
- le bon fonctionnement de votre foie.

Si vous passez un test de dépistage de médicaments dans l'urine, CONTRAVE pourrait rendre le résultat positif dans le cas des amphétamines. Si vous avisez les personnes qui vous font passer le test de dépistage de médicaments du fait que vous prenez CONTRAVE, ils pourront vous faire passer un test de dépistage de médicaments plus spécifique.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses graves

Les produits suivants peuvent avoir des interactions médicamenteuses graves avec CONTRAVE :

- médicaments qui contiennent du chlorhydrate de bupropion (p. ex., WELLBUTRIN^{MD} XL, WELLBUTRIN^{MD} SR et ZYBAN^{MD});
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), utilisés pour traiter la dépression (p. ex., phénelzine, sélégiline, rasagiline), pris au cours des 14 jours précédents;
- médicaments qui contiennent de la thioridazine, habituellement utilisés pour traiter la schizophrénie et les psychoses.

Ne prenez pas CONTRAVE si vous prenez l'un de ces médicaments. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.

Les produits suivants pourraient interagir avec CONTRAVE :

- Alcool. Vous ne devriez boire qu'une très petite quantité d'alcool ou ne pas en consommer du tout durant votre traitement par CONTRAVE.
- Cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les ulcères d'estomac et des intestins.
- Digoxine, un médicament utilisé pour traiter divers troubles cardiaques.
- Lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Médicaments favorisant le sommeil (p. ex., sédatifs tels que le diazépam).
- Médicaments servant à diminuer la pression artérielle (p. ex., valsartan, clonidine, bêtabloquants tels que le métoprolol).
- Médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, valproate).
- Médicaments qui régulent le rythme cardiaque (p. ex., propafénone, flécaïnide).
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., cyclophosphamide, ifosfamide, tamoxifène).
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète qui aident à maîtriser le taux de sucre dans le sang (p. ex., metformine, insuline, sulfonilurées, glyburide, glibenclamide, natéglinide,

- répaglinide).
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles mentaux (p. ex., citalopram, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], imipramine, paroxétine).
 - Médicaments utilisés pour traiter le rhume des foins, les démangeaisons, l'enflure et d'autres réactions allergiques (p. ex., antihistaminiques, corticostéroïdes).
 - Médicaments utilisés pour traiter les maladies cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux (p. ex., ticlopidine, digoxine, clopidogrel).
 - Médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le sida (p. ex., ritonavir, lopinavir, éfavirenz, orphénadrine).
 - Médicaments utilisés pour traiter des infections (p. ex., quinolones telles que la ciprofloxacine).
 - Médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson (p. ex., lévodopa, amantadine).
 - Nifédipine, un médicament utilisé pour traiter l'angine de poitrine ou l'hypertension artérielle.
 - Les opioïdes et les médicaments qui en contiennent, utilisés pour traiter :
 - la toux et le rhume (p. ex., préparations contenant du dextrométhorphan ou de la codéine);
 - la dépendance aux opiacés (p. ex., méthadone);
 - la douleur (p. ex., morphine, codéine, tramadol);
 - la diarrhée (p. ex., lopéramide).
 - Théophylline, un médicament utilisé pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires.

Comment prendre CONTRAVE :

- Il faut prendre CONTRAVE avec un régime alimentaire hypocalorique et augmenter l'activité physique.
- Vous devez utiliser CONTRAVE exactement comme le prescrit votre professionnel de la santé.
- **Ne modifiez pas** votre dose de CONTRAVE sans en parler avec votre professionnel de la santé. Ce dernier modifiera votre dose au besoin. Le risque de convulsions pourrait augmenter si vous prenez plus de CONTRAVE que ce que votre professionnel de la santé vous a indiqué.
- Si vous n'avez pas perdu un certain poids après 16 semaines de traitement, votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'arrêter de prendre CONTRAVE.
- CONTRAVE doit être pris par voie orale (par la bouche). **Avalez les comprimés CONTRAVE entiers. Ne pas couper, mâcher ou écraser les comprimés.** Dites-le à votre professionnel de la santé si vous ne pouvez pas avaler les comprimés CONTRAVE entiers.
- Prenez chaque dose de CONTRAVE avec de la nourriture. **Ne prenez pas** CONTRAVE avec des repas riches en gras, car cela pourrait augmenter votre risque de convulsions.
- **Ne buvez pas** de grandes quantités d'alcool pendant que vous prenez CONTRAVE. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous buvez beaucoup d'alcool. Si vous arrêtez abruptement de boire de l'alcool, vous pourriez être exposé à un risque accru de convulsions.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre état de santé, de votre maladie et de votre réaction à CONTRAVE. Il pourrait augmenter cette dose suivant un calendrier hebdomadaire. Ne dépassez jamais la dose quotidienne prescrite.

Le tableau ci-dessous explique comment la dose habituelle de CONTRAVE pour adulte augmentera lentement au cours des 4 premières semaines :

	Dose du matin	Dose du soir
Semaine 1	1 comprimé	Aucun
Semaine 2	1 comprimé	1 comprimé
Semaine 3	2 comprimés	1 comprimé
Semaine 4 et suivantes	2 comprimés	2 comprimés

La dose maximale de CONTRAVE ne doit pas être dépassée.

- **Ne prenez pas** plus de 2 comprimés en même temps;
- **Ne prenez pas** plus de 4 comprimés dans la même journée (soit 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir).

Surdosage :

Si vous prenez trop de comprimés CONTRAVE, vous vous exposez à un risque accru de subir des effets graves qui pourraient mettre votre vie en danger, notamment les suivants :

- convulsions;
- hallucinations (voir des choses qui n'existent pas ou y croire);
- perte de conscience ou coma;
- battements cardiaques irréguliers;
- fièvre;
- rigidité musculaire ou dégradation des muscles;
- pression artérielle basse;
- stupeur;
- difficulté à respirer;
- problèmes cardiaques;
- toxicité sérotoninergique (aussi appelée « syndrome sérotoninergique »), un problème de santé grave pouvant mettre la vie en danger. Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour en savoir plus.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CONTRAVE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de CONTRAVE, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez plutôt la dose suivante à l'heure prévue. **Ne doublez pas** la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CONTRAVE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CONTRAVE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de CONTRAVE sont les suivants :

- nausées;
- constipation;
- diarrhée;
- étourdissements;
- se sentir déséquilibré ou comme si tout tournait (vertiges);
- sécheresse buccale;
- mal de tête ou migraine;
- difficulté à dormir;
- vomissements;
- douleur abdominale;
- indigestion;
- tremblements;
- goût déplaisant, salé, rance ou métallique dans la bouche;
- somnolence, sensation de fatigue, manque d'énergie;
- perturbation de l'attention;
- rêves anormaux;
- grippe;
- transpiration plus abondante que d'habitude;
- démangeaisons;
- éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- bourdonnement dans les oreilles;
- vision floue

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Anxiété nouvelle ou aggravée		√	
COURANT			
Dépression nouvelle ou aggravée		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Glaucome à angle fermé (douleur oculaire causée par une augmentation de la pression dans l'œil) : douleur oculaire, changements de vision, gonflement ou rougeur dans ou autour de l'œil.		√	
Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels et comportementaux : grande agitation ou impatience, tristesse, surexcitation, agressivité, colère ou violence, impulsivité dangereuse ou idée de faire du mal aux autres.			√
Augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque : maux de tête, saignements de nez, étourdissements, visage rouge, fatigue ou fréquence cardiaque rapide.		√	
Problèmes de foie : douleur dans la région de l'estomac qui dure plus de quelques jours, urine foncée, jaunissement du blanc de vos yeux, fatigue.		√	
RARE			
Convulsions (crise convulsive) : tremblements incontrôlables accompagnés ou non d'une perte de conscience.			√
Idées et comportements suicidaires : pensées sur le suicide ou la mort, tentative de suicide ou irritabilité nouvelle ou aggravée.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : transpiration, nervosité, tremblements, évanouissements, palpitations et faim.		√	
Lupus érythémateux disséminé et lupus érythémateux cutané : plaques rouges principalement au visage pouvant être accompagnées de fatigue, de douleur ou d'enflure aux articulations, de douleur musculaire, de fièvre, de nausées ou d'une perte d'appétit.		√	
TRÈS RARE			
Réaction allergique sévère : douleur thoracique, fièvre, urticaire, démangeaisons dans vos yeux, plaies douloureuses dans ou autour de la bouche, éruption cutanée, gonflement des lèvres ou de la langue, ganglions lymphatiques enflés ou difficulté à respirer.			√
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée « syndrome sérotoninergique ») : réaction pouvant causer de l'agitation ou de l'impatience, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (supérieure à 38 °C) ou une rigidité musculaire.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Épisodes maniaques : se sentir euphorique, être irritable, parler vite, prendre plus de risques, avoir des pensées qui défilent à toute allure et avoir moins besoin de dormir.			√
Attaques de panique : peur intense et malaise soudains.			√
Hallucinations, idées délirantes ou paranoïa (sentir ou croire des choses qui n'existent pas).			√
Si vous avez pris des médicaments opioïdes moins de 7 à 10 jours avant de prendre CONTRAVE : Sevrage des opioïdes : nausées, vomissements, anxiété, insomnie, bouffées de chaleur et de froid, transpiration, crampes musculaires ou diarrhée.			√
Si vous prenez des médicaments opioïdes pendant le traitement par CONTRAVE : Surdosage d'opioïde : difficulté à respirer, somnolence accompagnée d'un ralentissement de la respiration, respiration lente et superficielle, sentiment de faiblesse, étourdissements, confusion ou symptômes inhabituels.			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou en cas d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations de la vie quotidienne, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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.

Entreposage :

- Conservez CONTRAVE à la température ambiante (15 à 25 °C).
- Gardez le contenant fermé.
- Si votre professionnel de la santé vous dit de cesser de prendre CONTRAVE, retournez les médicaments qui restent à votre pharmacien.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur CONTRAVE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 1^{er} mars 2022