

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr Comprimés de chlorhydrate de naltrexone, USP**

**50 mg**

**Antagoniste des opioïdes**

**Sterinova Inc.**  
3005 Avenue José-Maria-Rosell  
St-Hyacinthe, Québec J2S 0J9  
Canada

Date de préparation:  
05 Février 2016

Numéro de contrôle : 185075

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr Comprimés de chlorhydrate de naltrexone, USP**  
**50 mg**

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des opioïdes

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### **Action pharmacodynamique**

Comprimés de chlorhydrate de naltrexone, USP (chlorhydrate de naltrexone) est un antagoniste pur des opioïdes. Il atténue nettement ou bloque complètement, de façon réversible, les effets subjectifs des opioïdes administrés par voie intraveineuse. [Dans ce contexte, le terme « opioïde » est utilisé pour décrire 1) des agonistes classiques de type morphine et 2) des analgésiques possédant une activité agoniste et antagoniste (p. ex., butorphanol, nalbuphine et pentazocine)].

Lorsqu'il est administré en concomitance avec de la morphine, sur une base régulière, le chlorhydrate de naltrexone bloque la dépendance physique à la morphine et probablement aux autres opioïdes. Le chlorhydrate de naltrexone a peu (s'il en a) d'effets intrinsèques mis à part ses propriétés de blocage des opioïdes. Cependant, par un mécanisme inconnu, il produit une certaine constriction pupillaire.

Bien que son mode d'action ne soit pas totalement élucidé, la prépondérance des preuves semble indiquer que le chlorhydrate de naltrexone bloque les effets des opioïdes en se liant de façon concurrentielle (c.-à-d., semblable à l'inhibition concurrentielle des enzymes) aux récepteurs opioïdes. Cela rend le blocage potentiellement surmontable, mais l'annulation du blocage complet produit par la naltrexone en administrant des doses très élevées d'opiacés a entraîné des symptômes excessifs de libération d'histamine chez des sujets expérimentaux.

Le mode d'action du chlorhydrate de naltrexone dans le traitement de l'alcoolisme n'est pas élucidé; cependant, les données précliniques semblent mettre en cause le système opioïde endogène. Le chlorhydrate de naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, se lie de façon concurrentielle à de tels récepteurs et peut ainsi bloquer les effets des opioïdes endogènes. On a démontré que les antagonistes des opioïdes diminuent la consommation d'alcool par les animaux, et on a constaté dans des études cliniques que le chlorhydrate de naltrexone réduit la consommation d'alcool.

Le chlorhydrate de naltrexone n'est pas un traitement aversif et ne cause pas d'effet disulfirame, que ce soit à la suite de la prise d'un opiacé ou de l'ingestion d'éthanol.

L'administration de chlorhydrate de naltrexone n'est pas associée à l'apparition d'une tolérance ou d'une dépendance.

Chez les sujets physiquement dépendants aux opioïdes, le chlorhydrate de naltrexone précipitera les symptômes de sevrage.

Des études cliniques indiquent que le Chlorhydrate de Naltrexone Comprimés à 50 mg bloquera les effets pharmacologiques de 25 mg d'héroïne administrée par voie intraveineuse pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 24 heures. D'autres données semblent indiquer que le doublement de la dose de chlorhydrate de naltrexone procure un blocage pendant 48 heures, et que le triplement de la dose de chlorhydrate de naltrexone procure un blocage pendant environ 72 heures. Pharmacocinétique/biodisponibilité

Après l'administration par voie orale, le chlorhydrate de naltrexone est absorbé rapidement et presque complètement, et environ 96 % de la dose est absorbée par le tractus gastro-intestinal. Même s'il est bien absorbé par voie orale, la naltrexone est sujette à un important métabolisme hépatique « de premier passage » avec une biodisponibilité orale variant de 5 à 40 %. On croit que l'activité de la naltrexone est liée à la substance mère et au métabolite 6-β-naltrexol.

Après l'administration de chlorhydrate de naltrexone en comprimés à 50 mg chez 24 hommes volontaires en bonne santé, la C<sub>max</sub> pour le chlorhydrate de naltrexone et son principal métabolite, le 6-β-naltrexol, était de 8,6 ng/mL et 99,3 ng/mL, respectivement. La concentration maximale (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe (ASC), pour la naltrexone et le 6-β-naltrexol, sont proportionnelles à la dose pour des doses allant de 50 à 200 mg. Le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T<sub>max</sub>) est d'une heure pour la naltrexone et le 6-β-naltrexol. Les valeurs de la demi-vie d'élimination moyenne (T<sub>1/2</sub>) pour la naltrexone et le 6-β-naltrexol sont de 4 heures et de 12,9 heures, respectivement. La demi-vie d'élimination moyenne (T<sub>1/2</sub>) et le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T<sub>max</sub>) pour le chlorhydrate de naltrexone et le 6-β-naltrexol sont indépendants de la dose.

Le volume de distribution pour le chlorhydrate de naltrexone après une administration par voie intraveineuse est estimé à 1 350 litres. Des épreuves *in vitro* réalisées avec du plasma humain montrent que la naltrexone se lie à 21 % aux protéines plasmatiques pour l'éventail de doses thérapeutiques.

La clairance systémique (après une administration par voie intraveineuse) du chlorhydrate de naltrexone est d'environ 3,5 L/min, dépassant l'apport sanguin hépatique (-1,35 L/min). Ce résultat indique que le chlorhydrate de naltrexone est un médicament ayant un taux élevé d'extraction (métabolisé à >98 %) et qu'il existe des sites extrahépatiques de métabolisme du médicament. Le principal métabolite de la naltrexone est le 6-β-naltrexol. Les deux autres métabolites mineurs sont le 2-hydroxy-3-méthoxy-6-β-naltrexol et le 2-hydroxy-3-méthyl-naltrexone.

La naltrexone et ses métabolites sont aussi conjugués pour former des produits métaboliques additionnels. Un taux de clairance rénale variant de 30 à 127 mL/min pour la naltrexone indique qu'elle est principalement éliminée par filtration glomérulaire. Un taux de clairance rénale de 230 à 369 mL/min pour le 6-β-naltrexol semblent indiquer un mécanisme additionnel de sécrétion par les tubules rénaux. Le chlorhydrate de naltrexone et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins (56 à 79 % de la dose), et l'excrétion fécale est une voie d'élimination mineure. L'excrétion urinaire du chlorhydrate de naltrexone inchangé représente moins de 2 % d'une dose orale; l'excrétion urinaire du 6-β-naltrexol inchangé ou conjugué représente environ 43 % d'une dose orale. Le profil pharmacocinétique du chlorhydrate de naltrexone indique que le chlorhydrate

de naltrexone et ses métabolites subissent un recyclage entérohépatique.

Des études adéquates portant sur la naltrexone n'ont pas été menées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave; cependant, une récente communication préliminaire a précisé que la biodisponibilité de la naltrexone est accrue chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique comparativement aux sujets en santé (voir PRÉCAUTIONS : Patients présentant un risque particulier).

### ESSAIS CLINIQUES

Une dose unique, 2 voies étude de biodisponibilité comparative chassé-croisée a été réalisée dans 21 mâles adultes en bonne santé et des femmes volontaires à jeun. Le taux et le degré d'absorption de la naltrexone ont été mesurés et comparés après une dose orale unique (1 x 50 mg) de Chlorhydrate de Naltrexone Comprimés USP ou des comprimés de REVIA®. Les résultats à partir des données mesurées sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau récapitulatif de la biodisponibilité des données comparatives**

<b>Naltrexone (1 x 50 mg) À partir des données mesurées / À jeun Geometric LS Mean Moyennes Arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>% Ratio des moyennes géométriques</b>	<b>90% Intervalle de Confiance</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	22.77 24.91 (46.1)	22.92 25.15 (45.2)	99.36	91.16-108.31
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	23.09 24.83 (40.0)	23.37 25.73 (47.0)	98.81	91.50-106.69
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	6.94 7.73 (54.5)	6.07 6.73 (49.1)	114.24	103.95-125.54
T <sub>MAX</sub> § (h)	1.00 (0.50-3.00)	1.25 (0.75-3.00)		
T <sub>1/2</sub> □ (h)	5.66 (51.1)	5.06 (52.9)		

\* Chlorhydrate de Naltrexone Comprimés USP, 50 mg

† REVIA® comprimés sont fabriqués par Duramed Pharmaceuticals Inc. et ont été achetés au Canada

§ Exprimé la médiane (intervalle) seulement

□ Exprimée comme la moyenne arithmétique ( CV % ) onl .

### Traitement de la dépendance aux opioïdes

On a démontré que le chlorhydrate de naltrexone entraîne un blocage complet des effets euphoriques des opioïdes chez les volontaires et les patients dépendants. Lorsqu'il est administré par des moyens qui favorisent l'observance thérapeutique, il produit un blocage opioïde efficace, mais il n'a montré aucun effet sur l'usage de la cocaïne et d'autres drogues non opioïdes utilisées par les toxicomanes.

Le médicament s'est révélé plus utile chez les patients ayant une dépendance aux opioïdes et

présentant un bon pronostic, qui prennent le médicament dans le cadre d'un programme global de réadaptation professionnelle, d'un contrat comportemental ou de tout autre protocole visant à favoriser l'observance thérapeutique.

### Alcoolisme

L'efficacité du chlorhydrate de naltrexone pour aider au traitement de l'alcoolisme a été évaluée au cours d'études contrôlées par placebo et menées à double insu chez des patients externes. Ces études ont utilisé une dose de 50 mg de chlorhydrate de naltrexone administrée une fois par jour pendant 12 semaines en traitement d'appoint à des méthodes sociales et psychothérapeutiques. Les patients atteints de psychose, de démence et ayant reçu un diagnostic psychiatrique secondaire ont été exclus de ces études.

Au cours d'une de ces études, 104 patients alcooliques ont été randomisés pour recevoir du chlorhydrate de naltrexone à 50 mg une fois par jour ou un placebo. Dans cette étude, le chlorhydrate de naltrexone s'est révélé supérieur au placebo dans les mesures liées à la consommation d'alcool, incluant les taux de sobriété (51 % p/r à 23 %), le nombre de jours de consommation d'alcool et le taux de rechute (31 % p/r à 60 %). Au cours d'une deuxième étude menée chez 82 patients alcooliques, les patients du groupe recevant du chlorhydrate de naltrexone ont été associés à un taux de rechute inférieur (21 % p/r à 41 %), à un moindre besoin impérieux d'alcool et à moins de jours de consommation d'alcool comparativement aux patients sous placebo.

L'utilisation clinique du chlorhydrate de naltrexone en tant que pharmacothérapie d'appoint pour le traitement de l'alcoolisme a aussi été évaluée au cours d'une étude d'innocuité multicentrique. Cette étude menée auprès de 865 personnes alcooliques comprenait des patients atteints d'affections psychiatriques co-morbides, prenant des médicaments concomitants, souffrant de polytoxicomanie et atteints d'une infection par le VIH. Les résultats de cette étude ont démontré que le profil d'effets secondaires du chlorhydrate de naltrexone semble être similaire chez les populations de patients ayant une dépendance à l'alcool et aux opioïdes.

Le chlorhydrate de naltrexone n'a pas été associé à une utilité uniforme chez tous les patients, et l'effet escompté du médicament représente une amélioration modeste quant au résultat du traitement classique.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP (chlorhydrate de naltrexone) sont indiqués pour permettre le blocage des effets pharmacologiques d'opioïdes administrés de manière exogène. Il est utilisé comme traitement d'appoint au maintien de l'abstention des opioïdes chez des personnes désintoxiquées ayant eu auparavant une dépendance aux opioïdes. Aucune donnée ne démontre un effet bénéfique sans équivoque des Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP sur le taux de rechute chez les personnes désintoxiquées qui avaient auparavant une dépendance aux opioïdes et qui s'administrent elles-mêmes le médicament. On s'attend à ce que les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone, USP ait un effet thérapeutique seulement lorsqu'il est administré dans des conditions qui favorisent l'utilisation continue du médicament.

Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est indiqué pour le traitement de la dépendance à l'alcool en tant que composante d'un programme psychothérapeutique ou psychologique global

visant à offrir des conseils en matière d'alcoolisme pour favoriser la sobriété et pour réduire le risque de rechute. L'efficacité du chlorhydrate de naltrexone au-delà de douze semaines de traitement n'a pas été établie.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP (chlorhydrate de naltrexone) sont contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Patients recevant des analgésiques opioïdes.
2. Patients actuellement dépendants aux opioïdes, incluant ceux qui sont actuellement traités par des agonistes des opiacés (p. ex., méthadone ou LAAM [lévo-alpha acétylméthadol]).
3. Patients en sevrage aigu des opioïdes (voir MISES EN GARDE).
4. Toute personne ayant échoué au test de provocation NARCAN\* (Injection de chlorhydrate de naloxone) (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
5. Toute personne obtenant un résultat positif au test de dépistage urinaire pour les opioïdes.
6. Toute personne ayant des antécédents de sensibilité aux Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ou à l'une ou l'autre des composantes de ce produit (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : Composition). On ignore s'il y a une sensibilité croisée avec la naloxone ou d'autres opioïdes contenant du phénanthrène.
7. Toute personne atteinte d'une hépatite aiguë ou d'une insuffisance hépatique.

### **MISES EN GARDE**

#### **Précipitation non voulue du sevrage**

**Afin de prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage aigu ou l'exacerbation d'un syndrome de sevrage sous-clinique préexistant, les patients ne doivent pas avoir pris d'opioïdes pendant au moins 7-10 jours avant de commencer à prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP. Comme l'absence de traces d'opioïdes dans l'urine ne suffit habituellement pas à prouver que le patient n'a consommé aucun opioïde, un test de provocation NARCAN\* (Injection de chlorhydrate de naloxone) peut être nécessaire pour réduire au minimum le risque de précipiter une réaction de sevrage après l'administration des Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP. Le test de provocation NARCAN\* (Injection de chlorhydrate de naloxone) est décrit dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**

#### **Hépatotoxicité**

**Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ont la capacité de causer une lésion hépatocellulaire liée à la dose. Avant de décider d'amorcer un traitement par des Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, le médecin doit déterminer si le patient présente une lésion ou une maladie hépatique sous-clinique (voir PRÉCAUTIONS : Épreuves de laboratoire). Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est contre-indiqué dans les cas d'hépatite aiguë ou d'insuffisance hépatique, et son utilisation même chez des patients présentant des signes de maladie hépatique moins grave ou des antécédents de maladie hépatique récente doit être évaluée attentivement à la lumière de son potentiel hépatotoxique.**

**Les données probantes ayant établi le chlorhydrate de naltrexone comme étant une**

**hépatotoxine n'ont pas été obtenues au cours d'études portant sur son utilisation aux doses recommandées pour le blocage des opiacés ou pour le traitement de la dépendance à l'alcool (50 mg/jour). Cependant, la dose hépatotoxique semble être seulement  $\leq 5$  fois plus élevée que la dose apparemment sûre.**

**Les patients doivent être avisés du risque de lésion hépatique, et ils doivent être avisés d'arrêter la prise des Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP et de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes d'hépatite aiguë.**

Les données probantes indiquant le potentiel hépatotoxique du chlorhydrate de naltrexone proviennent principalement d'une étude contrôlée par placebo, au cours de laquelle le chlorhydrate de naltrexone a été administré chez des sujets obèses à une dose d'environ cinq fois celle recommandée pour le blocage des récepteurs opioïdes (300 mg/jour). Au cours de cette étude, 5 des 26 patients ayant reçu le chlorhydrate de naltrexone ont présenté une augmentation du taux sérique de transaminases (c.-à-d., valeurs ALT maximales allant de 121 à 532, ou de 3 à 19 fois leurs valeurs initiales) après 3 à 8 semaines de traitement. Bien que les patients aient été généralement asymptomatiques sur le plan clinique et que les taux de transaminases de tous les patients ayant fait l'objet d'un suivi soient retournés aux valeurs initiales (ou s'en étaient rapprochés) en quelques semaines, l'absence de toute élévation du taux de transaminases d'une importance similaire chez l'un ou l'autre des 24 patients sous placebo au cours de la même étude représente un élément convaincant qui indique que la naltrexone est une hépatotoxine directe (c.-à-d., pas idiosyncrasique). Cette conclusion est aussi appuyée par des données probantes provenant d'autres études contrôlées par placebo, au cours desquelles l'exposition au chlorhydrate de naltrexone – à des doses jusqu'à deux fois supérieures à la dose recommandée pour le traitement de l'alcoolisme ou pour le blocage des opiacés.

(50 mg/jour) – a entraîné de façon constante des élévations du taux de transaminases sérique plus nombreuses et plus importantes comparativement au placebo. De plus, on a signalé des élévations du taux de transaminases chez 3 des 9 patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant reçu le chlorhydrate de naltrexone (jusqu'à 300 mg/jour) pendant 5 à 8 semaines au cours d'un essai clinique ouvert.

Même si aucun cas d'insuffisance hépatique causée par l'administration de chlorhydrate de naltrexone n'a jamais été signalé, les médecins sont avisés de considérer cela comme un possible risque du traitement, et de prescrire Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP avec la même prudence que celle dont ils font preuve lorsqu'ils prescrivent d'autres médicaments pouvant causer des lésions hépatiques.

### Tentative de surmonter le blocage

Bien que le chlorhydrate de naltrexone soit un puissant antagoniste ayant un effet pharmacologique prolongé (24 à 72 heures), le blocage produit par la naltrexone peut être surmonté. Cette caractéristique est utile chez les patients qui peuvent avoir besoin d'une analgésie, mais cela représente un risque potentiel pour les personnes qui essaient elles-mêmes de surmonter le blocage en s'administrant des quantités élevées d'opioïdes exogènes. En effet, toute tentative par un patient de surmonter l'antagonisme en prenant des opioïdes est jugée très dangereuse et peut entraîner une surdose mortelle. Des lésions peuvent survenir parce que la concentration plasmatique des opioïdes exogènes atteinte immédiatement après leur administration aiguë peut

être suffisante pour surmonter le blocage concurrentiel des récepteurs. Par conséquent, le patient s'expose à un risque immédiat d'intoxication aux opioïdes pouvant menacer sa vie (p. ex., arrêt respiratoire, collapsus circulatoire).

**Les patients doivent être informés des conséquences graves associées au fait de surmonter le blocage des opioïdes (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).**

Il est aussi possible qu'un patient ayant été traité par de la naltrexone réponde à de plus faibles doses d'opioïdes que celles utilisées auparavant, particulièrement si elles sont prises de manière à ce que des concentrations plasmatiques élevées demeurent dans son organisme au-delà du temps pendant lequel la naltrexone exerce ses effets thérapeutiques. Une telle situation pourrait entraîner une intoxication pouvant menacer la vie du patient (insuffisance ou arrêt respiratoire, collapsus circulatoire, etc.).

**Les patients doivent être avisés du risque qu'ils soient davantage sensibles à de plus faibles doses d'opioïdes après l'arrêt du traitement par la naltrexone.**

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### **Prise en charge urgente de la douleur chez des patients recevant des doses de Chlorhydrate de Naltrexone produisant un blocage complet**

En cas de situations d'urgence chez des patients recevant des doses de chlorhydrate de naltrexone produisant un blocage complet, un plan suggéré de prise en charge comprend une analgésie régionale, une sédation consciente avec une benzodiazépine, l'utilisation d'analgésiques non opioïdes ou une anesthésie générale. Dans une situation nécessitant une analgésie pouvant seulement être procurée par des opioïdes, la quantité d'opioïdes requise peut être supérieure à celle habituellement requise, et la dépression respiratoire peut alors être plus profonde et prolongée. Dans de telles circonstances, on privilégie un analgésique opioïde à action rapide pour réduire au minimum la durée de la dépression respiratoire. La quantité d'analgésique administrée doit être ajustée pour répondre aux besoins du patient. Aucune méthode permettant de neutraliser les effets d'une surdose d'opioïdes chez un patient recevant de la naltrexone n'a été établie dans le cadre d'essais cliniques. Cependant, l'utilisation de la naloxone en tant qu'antagoniste des opioïdes doit être envisagée au moment de tenter la neutralisation.

De plus, des actions non médiées par le récepteur peuvent survenir (p. ex., œdème du visage, démangeaisons, érythème généralisé, résultant possiblement de la libération d'histamine). Peu importe la drogue choisie pour renverser le blocage produit par chlorhydrate de naltrexone, le patient doit être surveillé de près par du personnel adéquatement formé dans un établissement hospitalier ayant l'équipement et le personnel nécessaires pour procéder à une réanimation cardiorespiratoire.

#### **Interférence avec l'action de produits médicamenteux contenant des opioïdes**

Les patients qui prennent Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ne peuvent pas tirer profit des médicaments contenant des opioïdes, comme les préparations contre la toux et le rhume, les préparations antidiarrhéiques et les analgésiques opioïdes. Quand une autre option ne contenant pas d'opioïdes est offerte, elle doit être utilisée.

## Sevrage précipité accidentel

Des syndromes graves de sevrage d'opioïdes précipités par l'ingestion accidentelle du chlorhydrate de naltrexone ont été signalés chez des personnes dépendantes aux opioïdes. Des symptômes de sevrage sont habituellement apparus dans les cinq minutes suivant l'ingestion du chlorhydrate de naltrexone et ont persisté pendant une période maximale de 48 heures. Les modifications de l'état mental signalées comprenaient de la confusion, de la somnolence et des hallucinations visuelles. Des pertes importantes de liquides attribuables aux vomissements et à la diarrhée ont nécessité l'administration de liquides par voie intraveineuse. Dans tous les cas, les patients ont été étroitement surveillés et le traitement a été adapté aux besoins des patients.

L'utilisation de Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ne permet pas d'éliminer ou de diminuer les symptômes de sevrage. Si le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est amorcé tôt durant le processus d'abstinence, il n'empêchera pas le patient de présenter l'ensemble des signes et symptômes qui auraient été observés si le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP n'avait pas été amorcé. On sait que de nombreux effets indésirables sont associés au sevrage.

### **Patients présentant un risque particulier**

Insuffisance rénale : Naltrexone et son métabolite principal sont principalement excrétés dans l'urine, et la prudence est recommandée lorsqu'on administre le médicament à des patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : La prudence est de mise lorsqu'on administre le chlorhydrate de naltrexone à des patients atteints d'une maladie hépatique. L'ASC de la naltrexone a approximativement quintuplé et décuplé chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique compensée ou décompensée, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Ces données indiquent aussi que les altérations sur le plan de la biodisponibilité de la naltrexone sont liées à la gravité de la maladie hépatique.

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer les possibles interactions entre Comprimés de chlorhydrate de naltrexone et des médicaments autres que des opiacés. Par conséquent, la prudence est de mise si l'administration concomitante Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP et d'autres médicaments est requis.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de chlorhydrate de naltrexone et du disulfiram sont inconnues, et l'utilisation concomitante de deux médicaments potentiellement hépatotoxiques n'est habituellement pas recommandée, à moins que les bienfaits probables l'emportent sur les risques connus.

Des cas de léthargie et de somnolence ont été signalés après l'administration de chlorhydrate de naltrexone et de thioridazine.

## **Suicide**

On sait que le risque de suicide peut augmenter chez les patients qui font un usage abusif de substances, avec ou sans dépression concomitante. Le traitement par les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ne diminue pas le risque (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Épreuves de laboratoire**

Des épreuves visant à détecter des lésions hépatiques doivent être réalisées avant d'amorcer un traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, et de telles épreuves doivent être réalisées régulièrement par la suite (voir la section MISES EN GARDE, Hépatotoxicité).

Si l'on veut détecter le plus rapidement possible toute lésion hépatique induite par le chlorhydrate de naltrexone, il faut donc effectuer des épreuves régulières pour tous les patients après le début du traitement. Durant les six premiers mois de traitement, il est recommandé de réaliser une fois par mois des évaluations à l'aide d'une série d'épreuves appropriées en vue de détecter toute lésion hépatique; par la suite, le professionnel de la santé doit utiliser son jugement clinique pour déterminer la fréquence à laquelle le suivi doit être assuré.

Les épreuves de laboratoire qui peuvent être utilisées pour la séparation et la détection de la morphine, de la méthadone ou de la quinine dans l'urine, et avec lesquelles le chlorhydrate de naltrexone n'interfère pas, comprennent les suivantes : la chromatographie en couche mince, la chromatographie en phase gaz-liquide et la chromatographie en phase liquide à haute pression.

## **Perturbation de la fertilité**

Le chlorhydrate de naltrexone (100 mg/kg, environ 100 fois la dose thérapeutique humaine) a causé une augmentation considérable des cas de grossesse nerveuse chez les rates. Une diminution du taux de grossesse chez les rates accouplées a aussi été observée. La pertinence de ces observations sur la fertilité humaine n'est pas connue.

## **Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP doivent être administré pendant la grossesse uniquement si les bienfaits potentiels du traitement justifient les risques potentiels pour le fœtus. On a démontré que le chlorhydrate de naltrexone a des effets embryocides et fœtotoxiques chez les rats et les lapins lorsqu'il est administré à des doses 30 et 60 fois supérieures, respectivement, à la dose humaine.

## **Travail et accouchement**

On ignore si le chlorhydrate de naltrexone a un effet sur la durée du travail et de l'accouchement.

## **Femmes qui allaitent**

On ignore si Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est excrété dans le lait humain. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP doit être administré à une mère qui allaite uniquement si les bienfaits potentiels du traitement justifient les risques potentiels pour le nourrisson.

## **Utilisation chez l'enfant**

L'utilisation sécuritaire de chlorhydrate de naltrexone chez des sujets de moins de 18 ans n'a pas été établie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans le cadre des études cliniques approfondies évaluant l'utilisation du chlorhydrate de naltrexone chez des personnes désintoxiquées ayant eu auparavant une dépendance aux opioïdes, on n'a pu relever aucun risque indésirable grave associé à l'utilisation du chlorhydrate de naltrexone. Toutefois, des études contrôlées par placebo portant sur des doses de chlorhydrate de naltrexone jusqu'à cinq fois supérieures (jusqu'à 300 mg/jour) à la dose recommandée pour le blocage des récepteurs opioïdes ont montré que le chlorhydrate de naltrexone a causé des lésions hépatocellulaires chez 5 des 26 patients exposés à cette dose plus élevée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS : Épreuves de laboratoire).

Cependant, mis à part cette observation, les données probantes disponibles n'incriminent pas le chlorhydrate de naltrexone, utilisé à une dose quelconque, en tant que cause de tout événement indésirable grave chez les patients qui s'abstiennent de la prise d'opioïdes. Il est essentiel de reconnaître que Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP peut précipiter ou exacerber les signes et symptômes de sevrage chez les personnes qui ne s'abstiennent pas complètement de la prise d'opioïdes exogènes (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Symptômes semblables à ceux du sevrage d'opioïdes**

Des études menées chez des populations de personnes alcooliques et chez des volontaires au cours d'études de pharmacologie clinique ont indiqué qu'une petite fraction de patients peuvent présenter un ensemble de symptômes ressemblant à ceux du sevrage d'opioïdes et comprenant des pleurs faciles, de légères nausées, des crampes abdominales, de l'agitation, des douleurs aux os et aux articulations, de la myalgie et des symptômes nasaux. Cela peut représenter soit le dévoilement d'une utilisation clandestine d'opioïdes, soit des symptômes attribuables à la naltrexone. Un certain nombre d'autres schémas posologiques ont été recommandés pour essayer de réduire la fréquence de ces plaintes (voir Individualisation posologique).

## **Dépendance aux opioïdes**

Effets autres que les lésions hépatocellulaires signalés durant les essais cliniques : Les effets indésirables suivants ont été signalés au départ et durant les essais cliniques sur le chlorhydrate de naltrexone dans les cas de dépendance aux opioïdes à un taux de fréquence de plus de 10 % : Difficulté à dormir, anxiété, nervosité, douleurs/crampes abdominales, nausées et/ou

vomissements, manque d'énergie, douleurs articulaires et musculaires, et maux de tête.

La fréquence était inférieure à 10 % pour ce qui suit : Perte d'appétit, constipation, sensation de soif accrue, augmentation du niveau d'énergie, sentiment de dépression, irritabilité, étourdissements, éruption cutanée, retard d'éjaculation, baisse de la vigueur sexuelle et frissons.

Les effets suivants ont été observés chez moins de 1 % des sujets :

Respiratoire : congestion nasale, démangeaisons, rhinorrhée, éternuements, mal de gorge, excès de sécrétions de mucus ou de mucosités, affection des sinus, respiration bruyante, enrrouement, toux, essoufflement.

Cardiovasculaire : saignements du nez, phlébite, œdème, hypertension, changements non particuliers à l'ECG, palpitations, tachycardie.

Gastro-intestinal : excès de gaz, hémorroïdes, diarrhée, ulcère.

Musculosquelettique : douleurs aux épaules, aux jambes ou aux genoux, tremblements, contractions musculaires.

Génito-urinaire : augmentation de la fréquence de la miction ou inconfort durant la miction, augmentation ou diminution de la libido.

Dermatologique : peau huileuse, prurit, acné, pied d'athlète, herpès labial, alopecie.

Psychiatrique : dépression, paranoïa, fatigue, agitation, confusion, désorientation, hallucinations, cauchemars, mauvais rêves.

Sens : yeux – vision embrouillée, sensation de brûlure aux yeux, sensibilité à la lumière, yeux enflés, douleur, fatigue; oreilles – « oreilles bouchées », douleur, acouphènes.

Général : augmentation de l'appétit, perte de poids, gain de poids, bâillements, somnolence, fièvre, sécheresse buccale, sensation de « martèlement » dans la tête, douleur inguinale, enflure des glandes, douleurs au « côté », pieds froids, « chaleurs ».

### **Expérience depuis la commercialisation**

Les données sur l'utilisation du chlorhydrate de naltrexone depuis sa commercialisation montrent que la majorité des effets surviennent habituellement tôt au cours du traitement et qu'ils sont passagers. Il n'est pas toujours possible de distinguer ces occurrences des signes et symptômes pouvant découler d'un syndrome de sevrage.

Les effets qui ont été signalés comprennent les suivants : anorexie, asthénie, douleur thoracique, fatigue, mal de tête, bouffées vasomotrices, malaise, variation de la tension artérielle, agitation, étourdissement, hyperkinésie, nausées, vomissements, tremblements, douleurs abdominales, diarrhée, élévation du taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite, palpitations, myalgie, anxiété, confusion, euphorie, hallucinations, insomnie, nervosité, somnolence, pensées anormales, dyspnée, éruption cutanée, augmentation de la transpiration et

anomalies sur le plan de la vision.

Des cas de dépression, de suicide, de tentative de suicide et d'idées suicidaires ont été signalés depuis la commercialisation du chlorhydrate de naltrexone quand celui-ci était utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes. Aucune relation de cause à effet n'a été démontrée. Dans la documentation scientifique, on a émis l'hypothèse que les opioïdes endogènes contribuaient à une variété de troubles. Chez certaines personnes, l'utilisation d'antagonistes des opioïdes a été associée à un changement touchant les valeurs initiales de certaines hormones hypothalamiques, hypophysaires ou sexuelles. La portée clinique de telles variations n'est pas totalement élucidée.

### **Épreuves de laboratoire**

À l'exception des anomalies aux tests de la fonction hépatique observées au cours des études (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS), les résultats des épreuves de laboratoire, comme les signalements d'effets indésirables, n'ont pas montré de schémas constants liés aux anomalies qui pouvaient être attribués au traitement par le chlorhydrate de naltrexone.

Au cours des essais évaluant le chlorhydrate de naltrexone pour le blocage des récepteurs opiacés, des anomalies aux tests de la fonction hépatique et une lymphocytose ont été les deux catégories d'anomalies les plus couramment signalées. Ces anomalies sont courantes dans les populations d'utilisateurs d'opioïdes par voie parentérale et chez les alcooliques. Comme c'est le cas avec les effets indésirables décrits ci-dessus, une grande proportion des patients avaient initialement obtenu des résultats anormaux aux épreuves, ce qui appuie la conclusion suivante : les anomalies observées ne sont pas attribuables au chlorhydrate de naltrexone.

On a observé un cas de purpura thrombopénique idiopathique chez un patient qui a peut-être été sensibilisé au chlorhydrate de naltrexone au cours d'un traitement antérieur par le chlorhydrate de naltrexone. La situation s'est rétablie sans qu'il y ait de séquelles après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de naltrexone et un traitement par des corticostéroïdes.

### **Alcoolisme**

Deux essais randomisés de 12 semaines, à double insu et contrôlés par placebo, ont évalué l'efficacité du chlorhydrate de naltrexone en tant que traitement d'appoint contre la dépendance à l'alcool. Dans le cadre de ces études, un total de 93 patients ont reçu du chlorhydrate de naltrexone à la dose de 50 mg une fois par jour. Les effets indésirables les plus courants (fréquence supérieure à 10 %) associés à l'utilisation du chlorhydrate de naltrexone et signalés au cours de ces essais (fréquence au moins 5 % supérieure à celle observée chez les patients sous placebo) étaient les suivants : somnolence, nervosité, vomissements, perte de poids, sécheresse buccale et baisse de la libido. Au cours de ces essais, la fréquence des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de naltrexone était comme suit : vomissements (5 %), agitation (2 %), insomnie (2 %), nervosité (1 %), somnolence (1 %) et malaise (1 %). Le taux d'arrêt du traitement en raison de maux de tête était de 1 % chez les patients prenant la naltrexone et de 2 % chez les patients sous placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé durant ces deux essais.

Dans le cadre d'une étude ouverte sur l'innocuité menée auprès d'environ 570 personnes alcooliques recevant de la naltrexone, on a observé les nouveaux effets indésirables suivants chez au moins 2 % des patients :

Effet indésirable	Pourcentage (%)
Nausées	10 %
Maux de tête	7 %
Étourdissements	4 %
Nervosité	4 %
Fatigue	4 %
Insomnie	3 %
Vomissements	3 %
Anxiété	2 %
Somnolence	2 %
Sécheresse de la bouche	2 %
Dyspepsie	2 %

Dans le cadre d'une étude ouverte sur l'innocuité menée auprès d'environ 570 personnes alcooliques recevant de la naltrexone, on a observé les effets indésirables suivants qui ont entraîné l'arrêt du traitement chez  $\geq 1$  % des patients :

Effet indésirable	Fréquence de l'arrêt du
Nausées	6 %
Maux de tête	3 %
Étourdissements	3 %
Anxiété	2 %
Nervosité	2 %
Fatigue	1 %
Vomissements	1 %
Dépression	1 %
Euphorie	1 %
Sécheresse buccale	1 %
Insomnie	1 %

Des cas de dépression, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide ont été signalés dans tous les groupes lorsqu'on a comparé la naltrexone, le placebo ou les témoins traités pour l'alcoolisme.

### Taux de nouveaux effets

Nouvel effet	Naltrexone	Placebo
Dépression	0 à 15 %	0 à 17 %
Tentative de suicide / idées suicidaires	0 à 1 %	0 à 3 %

Même si aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de naltrexone n'est soupçonné, les médecins doivent savoir que le traitement par le chlorhydrate de naltrexone ne réduit pas le risque de suicide chez ces patients (voir PRÉCAUTIONS).

## **ABUS DE DROGUE ET DÉPENDANCE**

Le chlorhydrate de naltrexone est un antagoniste pur des opioïdes. Il n'entraîne aucune dépendance physique ou psychologique. Aucun cas de tolérance à l'effet antagoniste opioïde n'a été signalé.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE**

### Symptômes

L'expérience clinique est très limitée en ce qui a trait au surdosage par le chlorhydrate de naltrexone chez les humains. Au cours d'une étude, des sujets ayant reçu 800 mg/jour de chlorhydrate de naltrexone pendant un maximum d'une semaine n'ont montré aucun signe de toxicité.

## Traitement

Il convient de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir l'information la plus à jour. Étant donné le manque d'expérience réelle quant au traitement du surdosage du chlorhydrate de naltrexone, les patients doivent être traités en fonction des symptômes et soumis à une surveillance étroite.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### **Amorcer un traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP**

NE PAS ESSAYER D'AMORCER UN TRAITEMENT PAR COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE NALTREXONE USP SAUF SI, SELON LE JUGEMENT MÉDICAL DU MÉDECIN PRESCRIPTEUR, IL N'Y A EU AUCUNE POSSIBILITÉ RAISONNABLE D'UTILISATION D'OPIOÏDES AU COURS DES 7-10 DERNIERS JOURS. S'IL EST QUESTION DE DÉPENDANCE OCCULTE AUX OPIOÏDES, EFFECTUER UN TEST DE PROVOCATION NARCAN ET NE PAS TENTER D'AMORCER UN TRAITEMENT PAR COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE NALTREXONE USP À MOINS QUE LE RÉSULTAT DU TEST NARCAN\* (INJECTION DE CHLORHYDRATE DE NALOXONE) SOIT NÉGATIF (voir ci-dessous).

### **Traitement de la dépendance aux opioïdes**

Amorcer le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP en suivant les lignes directrices suivantes :

1. Le traitement doit être amorcé uniquement quand le patient s'est abstenu de prendre des opioïdes depuis 7 à 10 jours. La déclaration volontaire de l'abstinence d'opioïdes par le patient doit être vérifiée par l'analyse de l'urine du patient afin de confirmer l'absence d'opioïdes. Le patient ne doit pas présenter de signes de sevrage ni déclarer des symptômes de sevrage.
2. S'il est question de dépendance occulte aux opioïdes, effectuer un test de provocation NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone) (voir ci-dessous). Si des signes de sevrage d'opioïdes sont toujours observés après le test de provocation NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone), le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ne doit pas être amorcé. Le test de provocation NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone), peut être répété après 24 heures.
3. Le traitement doit être amorcé avec prudence, en augmentant lentement la dose de Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP administrée. On peut y arriver en administrant initialement 25 mg de Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP. Le patient doit être observé pendant 1 heure. Si aucun signe de sevrage n'est observé, le patient peut recevoir le reste de la dose quotidienne.

Une fois que le patient aura commencé le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, une dose de 50 mg toutes les 24 heures produira un blocage clinique adéquat de l'action des opioïdes administrés par voie parentérale (c.-à-d., cette dose bloquera les effets d'un test de provocation par 25 mg d'héroïne par voie intraveineuse). Une approche souple sur le plan du

schéma posologique peut être utilisée dans le cas d'une administration supervisée. Ainsi, les patients peuvent recevoir 50 mg de Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP chaque jour de la semaine avec une dose de 100 mg le samedi, ou les patients peuvent recevoir 100 mg tous les deux jours ou 150 mg tous les trois jours. Bien que le degré de blocage des opioïdes puisse être légèrement réduit par l'utilisation de doses plus fortes à des intervalles posologiques plus longs, l'observance thérapeutique peut être améliorée en administrant le médicament toutes les 48 à 72 heures.

Plusieurs des études cliniques figurant dans la documentation scientifique ont utilisé le schéma posologique suivant : 100 mg le lundi, 100 mg le mercredi et 150 mg le vendredi. Ce schéma posologique semble être acceptable pour de nombreux patients traités par la naltrexone qui réussissent à demeurer abstinents à l'égard des opioïdes.

### **Traitement de l'alcoolisme**

Une dose de 50 mg une fois par jour est recommandée.

Les études contrôlées par placebo ayant démontré l'efficacité du chlorhydrate de naltrexone en tant que traitement d'appoint contre l'alcoolisme ont utilisé un schéma posologique de 50 mg de chlorhydrate de naltrexone une fois par jour pendant une période maximale de 12 semaines. Aucun autre schéma posologique ni aucune autre durée de traitement n'ont été évalués dans ces études.

Un patient est un candidat au traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP s'il :

- accepte de prendre un médicament pour l'aider à traiter sa dépendance à l'alcool;
- s'est abstenu de prendre des opioïdes depuis 7 à 10 jours;
- ne présente aucun problème rénal ou hépatique grave ou actif (les lignes directrices types indiquent que les résultats aux tests de la fonction hépatique ne doivent pas être plus de trois fois supérieurs aux limites supérieures de la normale, et le taux de bilirubine doit être normal);
- n'est pas allergique à Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, et aucune autre contre-indication n'est présente.

Veillez consulter les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS pour obtenir de l'information additionnelle.

Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP doit être utilisé dans le cadre d'un programme thérapeutique complet contre la dépendance à l'alcool. Les facteurs associés à un bon résultat comprennent les suivants : la prise en charge appropriée des troubles comorbides, le recours à des groupes de soutien communautaires et une bonne observance thérapeutique. Afin d'obtenir le meilleur résultat possible avec le traitement, des techniques appropriées d'observance thérapeutique doivent être mises en œuvre pour toutes les composantes du programme de traitement, particulièrement l'observance thérapeutique.

L'efficacité du chlorhydrate de naltrexone au-delà de douze semaines de traitement n'a pas été établie.

### **TEST DE PROVOCATION NARCAN\* (INJECTION DE CHLORHYDRATE DE NALOXONE)**

Le test de provocation NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate de Naloxone) ne doit pas être réalisé chez un patient qui présente des signes et des symptômes cliniques de sevrage d'opioïdes, ni chez un patient dont l'urine contient des opioïdes. Le test de provocation NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate

de Naloxone) peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

**Voie intraveineuse :** Injecter 0,5 mL (0,2 mg) de NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate de Naloxone) (0,4 mg/mL). Surveiller le patient pendant 30 secondes pour déceler des signes et symptômes de sevrage. S'il n'y a aucun signe de sevrage, injecter un autre 1,5 mL (0,6 mg) de NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone). Surveiller le patient pendant 20 minutes supplémentaires.

**Voie sous-cutanée :** Administrer 2 mL (0,8 mg) de NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate de Naloxone) (0,4 mg/mL). Surveiller le patient pendant 20 minutes pour déceler des signes et symptômes de sevrage.

Remarque : Certains patients, en particulier ceux ayant une dépendance aux opioïdes, peuvent répondre à des doses inférieures de NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone). Dans certains cas, 0,2 mL (0,1 mg) de NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone) (0,4 mg/mL) par voie intraveineuse a entraîné une réponse diagnostique.

Interprétation du test de provocation : Surveiller les signes vitaux et observer le patient pour détecter des signes et des symptômes de sevrage d'opioïdes. Ceux-ci peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter : nausées, vomissements, dysphorie, bâillements, transpiration, larmoiement, rhinorrhée, congestion nasale, besoin impérieux d'opioïdes, manque d'appétit, crampes abdominales, sensation de peur, érythème cutané, perturbation des habitudes de sommeil, agitation nerveuse, malaise, difficulté à se concentrer, perturbations mentales, douleurs ou crampes musculaires, dilatation des pupilles, horripilation, fièvre, changement sur le plan de la tension artérielle, du pouls ou de la température, anxiété, dépression, irritabilité, lombalgie, douleurs osseuses ou articulaires, tremblements, sensations de fourmillements ou de fasciculations. Si des signes ou symptômes de sevrage apparaissent, le test est positif et aucune dose additionnelle de NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate de Naloxone) ne doit être administrée.

**Mise en garde : Si le test est positif, NE PAS amorcer le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP.** Répéter le test de provocation après 24 heures (voir Test de provocation de confirmation). Si le test est négatif, le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP peut être amorcé si aucune autre contre-indication n'est présente. En cas de doute à propos du résultat du test, attendre avant d'amorcer le traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP et répéter le test de provocation 24 heures plus tard (voir Test de provocation de confirmation).

Test de provocation de confirmation (si nécessaire) : Injecter 4 mL (1,6 mg) de NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate de Naloxone) (0,4 mg/mL) par voie intraveineuse, et surveiller le patient pour déceler des signes et symptômes de sevrage. S'il n'y a aucun signe ou symptôme, Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP peut être administré. **Si des signes ou symptômes de sevrage sont présents, l'administration Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP doit être reportée jusqu'à ce qu'un nouveau test de provocation NARCAN\*(Injection de Chlorhydrate de Naloxone) indique que le patient n'est plus à risque.**

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

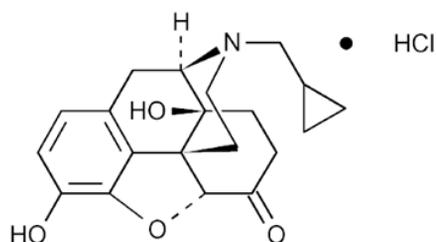
### Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de naltrexone

Noms chimiques :

- 1) morphinane-6-one, 17-(cyclopropylméthyl)-4,5-époxy-3, 14 dihydroxy,(5 $\alpha$ )-
- 2) chlorhydrate de 17-(cyclopropylméthyl)-4,5 $\alpha$ -époxy-3, 14-dihydroxymorphinane-6-one hydrochloride

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>•HCl

Poids moléculaire : 377,86

Description : Le chlorhydrate de naltrexone est une poudre blanche et cristalline, soluble dans l'eau à raison d'environ 100 mg / ml

pKa<sub>1</sub> : 8,13,  
pKa<sub>2</sub> : 9,89

pH : 5,17 (solution à 1 % dans l'eau);

Point de fusion par DSC : 270 °C, puis décomposition

Coefficient de partage : 1,6 entre n-octanol et 0.1 M tampon phosphate à pH 6.  $\pm$  0.02.

### Composition

Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP contiennent 50 mg de chlorhydrate de naltrexone. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : silice colloïdale anhydre, la crospovidone, le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et jaune pâle Opadry® YS- 1-6378 -G (hypromellose , le polyéthylène glycol , le polysorbate 80 , l'oxyde de fer rouge , le dioxyde de titane et oxyde de fer jaune ).

## **Stabilité et recommandations sur l'entreposage**

Conserver à la température ambiante (15-30 °C).

## **FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES**

Les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP contient 50 mg de chlorhydrate de naltrexone comme un comprimé en forme de capsule jaune pâle pelliculé, gravé « R11 » sur une face et avec la ligne de notation et "50" de l'autre côté. Boîte en carton avec 4 plaquettes thermoformées de 7 comprimés chacune.

## **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **Feuille de renseignements pour le patient**

<sup>Pr</sup>Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, 50 mg

Veuillez lire attentivement la présente notice avant de commencer à prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP. Si vous avez des questions ou des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **UTILISATION**

Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est utilisé avec vos autres formes de traitement comme des conseils fournis par un professionnel, afin de vous aider à rester abstiné à l'égard de l'alcool, de l'héroïne, du méthadone ou de tout autre opiacé.

### **COMMENT LE MÉDICAMENT AGIT-IL?**

Les opiacés ont des effets sur une certaine partie du cerveau que l'on appelle les récepteurs opiacés, produisant une euphorie (ou une sensation de « high ») et d'autres effets. Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est un agent bloquant les récepteurs opioïdes. Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP se lie aux sites de ces récepteurs et bloque les effets des opiacés ainsi que les opioïdes produits par le corps. Les opioïdes produits par le corps qui sont présents naturellement dans le cerveau peuvent être mis en cause dans l'alcoolisme. Bien que le fonctionnement de Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ne soit pas totalement élucidé, dans le traitement de l'alcoolisme chez les patients qui ont arrêté de consommer de l'alcool, Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP peut aider à prévenir une rechute (soit la prévention d'une forte consommation d'alcool). Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP ne vous rendra pas malade à la suite d'une consommation d'alcool. Il ne crée pas de dépendance.

### **COMMENT PRENDRE LE MÉDICAMENT?**

Pour le traitement de l'alcoolisme, la dose quotidienne recommandée est de 50 mg. Si vous êtes traité pour une dépendance aux opioïdes, vous devez avoir arrêté de prendre des opiacés depuis au moins 7 à 10 jours. Votre médecin effectuera un test qui permettra de vérifier que de telles drogues sont absentes de votre corps avant de commencer le traitement. Vous recevrez une dose initiale de 25 mg, puis un comprimé (50 mg) par jour, ou il se peut qu'il soit plus pratique de

prendre deux comprimés (100 mg) le lundi et le mercredi et trois comprimés (150 mg) le vendredi. Votre médecin vous indiquera ce qui vous convient le mieux.

### **QUE SE PASSE-T-IL EN CAS DE DOSE OUBLIÉE?**

Il est important de continuer à prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP puisqu'il est seulement efficace contre l'alcool et les opiacés tant et aussi longtemps que vous prenez les comprimés.

Si vous oubliez de prendre une dose, il n'y aura aucune conséquence à long terme, puisque l'effet de Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP dure pendant un maximum de deux jours, mais il faut prendre le comprimé dès que possible. Cependant, il ne faut pas prendre la dose en double. Ne prenez pas de doses supérieures à la dose prescrite.

Si vous arrêtez de prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP et que vous recommencez à utiliser des opiacés, il est possible que vous subissiez une rechute et que vous redeveniez dépendant à ces drogues ou à l'alcool.

Si vous avez recommencé à prendre des opiacés, vous ne devez pas prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP avant d'avoir consulté votre médecin. Celui-ci s'assurera que vous êtes abstinent avant de recommencer le traitement.

Si vous prenez Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP tout de suite après avoir pris un opiacé, vous présenterez des symptômes de sevrage (sevrage brutal, comme des nausées, des vomissements, des tremblements, de la transpiration et de l'anxiété) pouvant être graves.

### **DURÉE DU TRAITEMENT**

Vous devez continuer à prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Cette durée pourrait être de trois mois ou plus. Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP n'entraîne pas d'euphorie (sensation de « high ») et il ne crée pas de dépendance.

### **QUE SE PASSE-T-IL EN CAS DE CONSOMMATION D'ALCOOL PENDANT LA PRISE DE COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE NALTREXONE USP?**

Vous ne devriez pas présenter de réaction indésirable si vous consommez de l'alcool tout en prenant Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP. Cependant, votre taux d'alcool dans le sang augmentera quand même et votre état mental et physique sera perturbé si vous consommez de l'alcool tout en prenant Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP.

### **MISES EN GARDE**

Ne prenez pas d'opiacés (incluant la méthadone ou LAAM [lévo-alpha acétylméthadol]) dans le but de surmonter les effets de blocage de chlorhydrate de naltrexone. Si vous prenez des opiacés, vous vous exposerez à des effets indésirables. De fortes doses d'opiacés peuvent entraîner une difficulté à respirer et même la mort.

**Ne donnez pas vos comprimés à d'autres personnes**, en particulier à des personnes connues pour présenter une dépendance aux opiacés, car cela pourrait entraîner un syndrome de sevrage brutal. Des signes et symptômes (comme des nausées, des vomissements, des tremblements, de la transpiration et de l'anxiété) potentiellement graves peuvent apparaître dans les cinq minutes. Si de tels signes et symptômes apparaissent, communiquez avec un médecin.

Vous ne devez pas prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP si vous êtes allergique à ce produit ou si vous présentez une hépatite aiguë ou une insuffisance hépatique. Cependant, votre médecin vous parlera de ces sujets quand la possibilité d'un traitement par Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP sera abordée pour la première fois.

Votre médecin demandera le prélèvement d'un échantillon sanguin avant le début du traitement et à différents moments au cours du traitement. Une telle intervention est nécessaire, parce que Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP est transformé par le foie, et ces tests indiqueront si votre foie fonctionne correctement.

Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, car cela pourrait endommager votre foie. Si vous présentez des douleurs abdominales pendant plus de quelques jours, des selles blanches, une urine foncée ou un jaunissement des yeux, vous devriez arrêter immédiatement de prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP et consulter votre médecin dès que possible.

Avisez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, puisque les effets des Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP sur le bébé sont inconnus.

Si vous présentez des sensations inhabituelles ou si vous ne vous sentez pas bien après avoir commencé à prendre Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP, dites-le à votre médecin.

Certains médicaments peuvent contenir des opiacés, notamment certains médicaments contre la toux, les antidiarrhéiques (comme le kaolin avec morphine) et les analgésiques (médicaments contre la douleur).

Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP peut bloquer les effets de ces médicaments. Si vous êtes malade et avez besoin d'un traitement, vous devez dire à votre médecin ou au pharmacien que vous prenez des Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP. Ils pourront alors vous recommander un médicament qui sera efficace.

## **SURDOSAGE**

Dans l'éventualité d'un surdosage accidentel, rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche ou dites-le immédiatement à votre médecin, même s'il est possible que vous ne vous sentiez pas malade.

Si vous pensez que vous avez pris trop de comprimés de chlorhydrate de naltrexone, contactez votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si l'absence de symptômes.
---

## **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT?**

Gardez vos comprimés en lieu sûr et hors de la portée des enfants. Ces comprimés pourraient leur causer du tort.

Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement, remettez à votre pharmacien tous les comprimés restants.

### **Signalisation des effets secondaires**

Vous pouvez aider à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens par le signalement des effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre rapport peut aider à identifier de nouveaux effets secondaires et modifier les informations de sécurité du produit.

#### **3 façons de rendre compte :**

- En Ligne sur MedEffet ;
- En appelant 1-866-234-2345 (sans frais) ;
- En remplissant le Formulaires de déclaration des effets secondaires du consommateur et de l'envoyer par:
  - Fax au 1-866-678-6789 (sans frais), ou
  - la poste au: Programme Canada Vigilance - Santé Canada,  
Indice postal 0701E  
Ottawa, ON  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et les Formulaires de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles à MedEffet.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## **PHARMACOLOGIE**

Chlorhydrate de Naltrexone), un antagoniste des opioïdes, est un congénère synthétique de l'oxymorphone, et sa structure diffère de celle de l'oxymorphone puisque le groupe méthyle sur l'atome d'azote est remplacé par un groupe cyclopropylméthyl. La naltrexone est également reliée à un puissant antagoniste des opioïdes, la naloxone, ou n-allylnoroxymorphone (NARCAN\* (Injection de Chlorhydrate de Naloxone)), et elle est, techniquement, un dérivé de la thébaïne. Cependant, elle n'a pas les propriétés des agonistes opioïdes.

On a montré que la naltrexone était un antagoniste puissant, sûr et efficace par voie orale pour une variété de réponses opioïdes chez les rongeurs.

La naltrexone était 16 fois plus puissante que la naloxone pour prévenir une dorsiflexion de la queue induite par l'étonitazène chez les souris femelles lorsqu'elle était administrée par voie orale. Cependant, la naltrexone était seulement 1,6 fois plus puissante lorsqu'elle était administrée par voie sous-cutanée (s.c.). Chez les souris mâles, la naltrexone était 11 fois plus puissante que la naloxone par voie orale, mais elle était seulement 1,5 fois plus puissante par voie s.c. La puissance supérieure relative par voie orale semble indiquer que chez les souris, la naltrexone peut être mieux absorbée par voie orale que la naloxone. On a aussi révélé que la naltrexone était un antagoniste puissant de ce qui suit :

1. dorsiflexion de la queue induite par l'oxycodone chez la souris (par voie orale)
2. blocage oxycodone des contorsions induites par la phénylquinone chez les souris (par voie orale)

3. catalepsie induite par la morphine chez les rats (voie orale et s.c.)
4. perte du réflexe de redressement induite par l'oxymorphone chez le rat (voies s.c. et i.v.)

La naltrexone a inhibé de façon concurrentielle la liaison de  $^3\text{H}$ -naloxone et de  $^3\text{H}$ -dihydromorphine au récepteur  $\mu$  dans les membranes cérébrales des rats, et elle avait une affinité 5 fois supérieure à celle de la naloxone pour le récepteur  $\mu$ .

La naltrexone n'entraîne aucune activité sélective contre les contorsions au cours du test sur le réflexe de redressement induit par la phénylquinone chez les souris (voies orale et s.c.). Les effets anti-phénylquinone de la naltrexone ont été observés uniquement aux doses proches du niveau toxique. Cette observation indique qu'ils n'étaient pas causés par l'analgésie. La naltrexone n'a eu aucune activité analgésique chez les rats, et elle était pratiquement inactive au cours du test de contorsions induites par la phénylquinone chez les rats.

La naltrexone avait un effet anesthésiant 1,4 fois plus puissant que la naloxone et 0,27 fois plus puissant que la lidocaïne sur le nerf sciatique chez des rats soumis lorsqu'elle était injectée par voie périmébrale. Au cours d'une étude portant sur les effets comportementaux et autonomes ainsi que sur la toxicité aiguë de la naltrexone administrée par voie orale chez des souris et des rats, la naltrexone a montré un faible degré de toxicité. La naltrexone a causé seulement une ataxie et une perte réflexe du pavillon de l'oreille chez les souris, et elle n'a eu aucun effet sur le comportement à des doses allant jusqu'à 324 mg/kg chez les rats.

Des études précliniques ont démontré des interactions entre l'alcool et l'activité du récepteur opioïde. La morphine inhibe le sevrage de l'alcool chez les souris, tandis que l'alcool inhibe le sevrage de la morphine chez les rats, ce qui indique la présence d'une tolérance croisée pharmacologique. En outre, on a montré que des antagonistes des opioïdes (c.-à-d., naltrexone) bloquaient certains effets de l'alcool, incluant les symptômes comportementaux liés au sevrage de l'alcool chez les souris et les rats. La naloxone bloque aussi les augmentations de l'activité motrice provoquées par l'alcool chez les souris.

Les données probantes précliniques indiquent que les antagonistes des opiacés peuvent diminuer la consommation d'alcool. Par exemple, la consommation d'alcool chez les rats augmente après un choc inévitable, mais pas après un choc évitable. On a démontré que des injections de naltrexone bloquent cette augmentation de la consommation d'alcool après un choc inévitable, comparativement aux rats ayant reçu un placebo par injection.

Volpicelli (1987) et Volpicelli *et al.* (1986) ont étudié un modèle de consommation d'alcool chez des rats d'après une observation très précise : la consommation d'alcool a souvent lieu après des événements incontrôlables. Les auteurs faisaient référence à des études chez des humains appuyant la notion suivante : la consommation d'alcool augmente après, mais non pendant, un cas de stimulation. Les rats ont vu leur consommation d'alcool augmenter après avoir été soumis à un choc électrique inévitable. Les importantes augmentations de la consommation d'alcool n'ont pas été observées au cours de la journée où le choc a été administré, mais plutôt le jour suivant l'administration du choc inévitable. La naltrexone à 10 mg/kg administrée par voie sous-cutanée a bloqué la consommation d'alcool après un choc, tandis que les rats soumis au placebo ont vu leur consommation d'alcool augmenter.

Des études ont évalué les effets de la naltrexone et de la naloxone sur la capacité des rats à

consommer volontairement différentes concentrations d'alcool. Des rats Sprague-Dawley ont reçu de la naltrexone ou de la naloxone administrée par voie intrapéritonéale (i.p.) 15 minutes avant une période de 30 minutes au cours de laquelle ils pouvaient consommer de l'alcool. La naltrexone et la naloxone ont entraîné une réduction dose-dépendante de la consommation volontaire d'une solution d'alcool à 20 % poids/volume ( $p < 0,01$ ).

Les effets de la naltrexone sur la diminution de la consommation d'alcool ont aussi été démontrés chez des singes rhésus. Huit singes rhésus n'ayant jamais reçu le médicament ont été dressés à s'administrer eux-mêmes au moins 1,0 g/kg/jour d'alcool par voie intraveineuse au cours d'une séance quotidienne de 4 heures. L'administration intramusculaire d'une solution saline ou de naltrexone (1, 3 ou 5 mg/kg) a été effectuée 30 minutes avant chaque séance quotidienne. Les périodes de prétraitement par la solution saline étaient de 10 jours, et elles avaient lieu en alternance avec des périodes de 15 jours de traitement par la naltrexone. La naltrexone a entraîné une réduction dose-dépendante de l'auto-administration d'alcool. Altshuler *et al.* (1980) ont indiqué que le blocage des récepteurs opioïdes par la naltrexone était responsable de l'atténuation des effets de renforcement de l'alcool.

La naltrexone a aussi diminué la consommation d'alcool dans un autre modèle expérimental chez les singes rhésus. Les singes ont été dressés à boire une solution d'alcool dans des conditions expérimentales où ils avaient un libre accès à un approvisionnement continu en eau et en alcool. L'effet de la naltrexone administrée par voie intramusculaire a été étudié (a) durant l'approvisionnement continu en alcool et (b) après une période de deux jours d'abstinence d'alcool imposée. La naltrexone a permis de diminuer considérablement la consommation volontaire d'alcool comparativement au placebo, et ce, durant les conditions d'approvisionnement continu et après la période de deux jours d'abstinence d'alcool. La diminution de la consommation d'alcool était sélective puisque la consommation d'eau n'a pas été modifiée de façon significative par la naltrexone.

La pharmacocinétique, la distribution tissulaire et le métabolisme de la naltrexone ont été étudiés chez des lapins blancs mâles de Nouvelle-Zélande. Après un bolus intraveineux, la demi-vie de la naltrexone entre 30 minutes et 3 heures était de  $55 \pm 5$  minutes et de  $53 \pm 3$  minutes aux doses de 1 et 5 mg/kg de chlorhydrate de naltrexone, respectivement. La concentration de médicament dans le sperme a atteint une valeur maximale entre 15 et 30 minutes après l'injection. Après 120 minutes, le rapport de la concentration du médicament dans le sperme/plasma était de 14 et de 11 aux doses de 1 et 5 mg/kg, respectivement. Trois minutes après l'injection, 95 % du médicament avait quitté le plasma. Après 5 minutes, les niveaux de conjugué dépassaient les niveaux de médicament libre dans le plasma, indiquant la glucuronidation rapide du médicament. Quarante-vingt-dix minutes après l'injection, la majorité des tissus présentaient des concentrations de naltrexone et de 6- $\beta$ -naltrexol qui dépassaient la concentration plasmatique mesurée à ce moment. Des concentrations supérieures ont été observées dans la glande sous-maxillaire. Des quantités relativement élevées de 6- $\beta$ -naltrexol ont été trouvées dans le cerveau, la matière grasse, la rate, le cœur, les testicules, les reins et l'urine. Le principal métabolite urinaire était le glucuronide de naltrexone, tandis que le 6- $\beta$ -naltrexol et la naltrexone N-désalkylée étaient des métabolites mineurs.

La cinétique sérique de la naltrexone à 5 mg/kg administrée par voie intraveineuse a été étudiée chez des chiens. Des échantillons sériques ont été prélevés de 2 minutes à 2 heures après l'injection, et les concentrations de médicament ont été déterminées par une méthode radio-immunologique. Les concentrations sériques de naltrexone ont chuté rapidement; la demi-vie sérique durant la phase

d'élimination était de  $85,1 \pm 9,0$  minutes (moyenne  $\pm$  E.-T.).

Les données plasmatiques concentration-temps pour la naltrexone administrée par voie intraveineuse à deux doses chez des singes n'ont permis d'obtenir aucune preuve de variation cinétique dose-dépendante. Une clairance corporelle totale de 51 à 55 mL/min/kg a été démontrée chez deux chiens. L'urine (0 à 24 heures) contenait 36 % de la dose sous forme de conjugués de naltrexone, avec moins de 1 % en tant que naltrexone inchangée. Les données plasmatiques concentration-temps pour l'administration intraveineuse de naltrexone chez six singes ont permis de déterminer la demi-vie terminale moyenne (7,8 heures) et la clairance corporelle totale (64 mL/min/kg). La clairance corporelle totale pour la naltrexone était supérieure au flux hépatique sanguin ou plasmatique chez les chiens et les singes. Cette observation, ainsi que l'excrétion rénale extrêmement faible de la naltrexone, indiquent l'existence de mécanismes d'élimination autres que le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale.

Chez les lapins, les singes et les rats, la naltrexone est principalement réduite en  $\beta$ -naltrexol. Les singes ayant reçu de façon régulière une dose quotidienne par voie orale de 12 mg/kg ont excrété une très petite quantité de  $\beta$ -naltrexol libre et ont affiché une différence apparente liée au sexe en ce qui a trait aux profils d'excrétion (les femelles ont excrété deux fois plus de base totale que les mâles). Des lapins ayant reçu par voie intrapéritonéale une dose de 30 mg/kg pendant 4 jours ont excrété de la naltrexone conjuguée en tant que métabolite urinaire prédominant, représentant 80 % de la base totale récupérée en 24 heures. Chez des rats recevant une dose de 100 mg/kg par voie orale, moins de 1 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine après 24 heures, indiquant que même si le  $\beta$ -naltrexol est produit en tant que métabolite urinaire, il doit y avoir d'autres modes d'élimination. Ainsi, chez l'homme et le singe, le  $\beta$ -naltrexol est le métabolite urinaire prédominant et persistant.

L'importance de la liaison de la (15,16- $^3\text{H}$ )-naltrexone est indépendante de la concentration de naltrexone pour l'intervalle de 1 à 500 ng/mL dans le plasma du chien, et pour l'intervalle de 0,1 à 500 ng/mL dans le plasma de l'humain, du singe, du cobaye, du rat et de la souris; la liaison varie de 20 % dans le plasma du rat à 26 % dans le plasma du chien beagle et du chien bâtard. Cette donnée correspond aux observations préalables d'un important volume de distribution apparent chez le chien. La détermination des concentrations de radioactivité tissulaire chez les souris à 1, 5 et 15 minutes après l'administration par voie intraveineuse de (8- $^3\text{H}$ )-naltrexone a montré que la naltrexone était rapidement distribuée du plasma vers les tissus; moins de 4 % de la dose était présente dans le plasma une minute après l'injection.

L'élimination de la radioactivité après l'administration de (15,16- $^3\text{H}$ )-naltrexone par voie i.v. a été étudiée chez des rats et des cobayes. En moyenne, 42 % de la dose était éliminée dans l'urine et 55 % dans les fèces. Les concentrations de radioactivité mesurées dans les excréments d'un rat ayant reçu une dose par voie i.m. ont entraîné des résultats similaires. Des cobayes ayant reçu 1 mg/kg par voie i.v. ont excrété seulement 14 % de la dose dans les fèces et 84 % dans l'urine. Des résultats similaires ont été mesurés après l'administration par voie i.m. chez des cobayes. Dans les excréments du cobaye, en moyenne 64 % de la dose correspondait à la naltrexone et à des conjugués, 19 % au  $\beta$ -naltrexol et à des conjugués, et 2 % au  $\alpha$ -naltrexol et à des conjugués. Dans l'urine, la radioactivité correspondant au  $\alpha$ -naltrexol et à la naltrexone était présente principalement sous forme conjuguée, tandis que le  $\beta$ -naltrexol était principalement non conjugué. La radioactivité dans les fèces correspondait principalement à la naltrexone et au  $\beta$ -naltrexol non conjugués.

Après l'injection par voie sous-cutanée de (15,16-<sup>3</sup>H)-naltrexone (10 mg/kg) chez des rats Wistar mâles, les concentrations maximales de médicament ont été atteintes dans le cerveau et le plasma en moins de 0,5 heure. Les concentrations de naltrexone se sont maintenues dans le cerveau entre 2 et 24 heures et elles étaient à peine détectables après 48 heures. La demi-vie de la naltrexone dans le cerveau et le plasma était d'environ 8,0 et 11,4 heures, respectivement. Les rapports cerveau/plasma de la naltrexone à des points plus hâtifs dans le temps (0,5 à 1 heure) étaient supérieurs à ceux mesurés à des moments ultérieurs. La liaison de la naltrexone *in vitro* avec des protéines plasmatiques du rat en concentrations allant de 1 à 10 µg/mL variait entre 41 % et 59 %. Du 6-β-naltrexol était présent en très petites quantités dans le cerveau mais pas dans le plasma. En plus du 7,8-dihydro-14-hydroxynormorphine et du 7,8-dihydro-14-hydroxynormorphine, des données provisoires ont été obtenues pour trois des autres métabolites de la naltrexone dans le cerveau. Ces métabolites étaient aussi présents dans le plasma en plus de la naltrexone libre et conjuguée et de ses métabolites N-désalkylés.

### **TOXICOLOGIE**

Les paramètres des épreuves et les résultats liés au médicament provenant des études toxicologiques réalisées avec la naltrexone sont résumés dans le tableau suivant :

Toxicité aiguë	Dose (mg/kg)	Résultats liés au médicament, DL50 (mg/kg)			
		Orale	s.c.	i.v.	i.p.
Espèce					
Souris	Différentes doses	1 100	570	95, 180*	332
Rats	Différentes doses	1 450	1 930	117	--
Cobaye	Différentes doses	1 490	301	--	--
Chien	Différentes doses	> 130	200	117	--

\*deux épreuves

Au cours des études de toxicité aiguë réalisées chez la souris, le rat et le chien, la cause du décès était liée à des convulsions cloniques et toniques et/ou à une insuffisance respiratoire.

Espèce	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Observations
<b>Études de toxicité subchronique</b>			
Rat	90 jours	35, 70, 560 par voie orale	Aucune observation significative
Rat	30 jours	3, 15, 300 par voie s.c.	Aucune observation significative
Chien	90 jours	20, 40, 100 par voie orale	Vomissements à la dose de 100 mg/kg/jour; aucune autre observation significative
Chien	3 semaines	0,8, 4, 20 par voie i.v.	Vomissements, salivation, miction et autres signes; diminution du poids de la glande surrénale chez les femelles.
Chien	28 jours	2, 10, 50 par voie s.c.	Vomissements, salivation, légers tremblements et faiblesse musculaire à la dose de 50 mg/kg/jour; aucune autre observation significative.
<b>Études de toxicité chronique</b>			
Singe	1 an	1, 5, 10, 20 Par voie orale	Aucune observation significative
<b>Études de carcinogénicité</b>			
Souris	24 mois	30, 100 par voie orale	Aucune observation significative
Rat	24 mois	30, 100 par voie orale	Aucune observation significative

Au cours de l'étude de deux ans sur le pouvoir carcinogène menée chez des rats, une très faible augmentation du nombre de mésothéliomes a été notée chez les mâles, ainsi que des tumeurs d'origine vasculaire chez les deux sexes. Le nombre de tumeurs se situait dans l'intervalle mesuré dans les groupes témoins historiques, sauf pour ce qui est des tumeurs vasculaires chez les femelles, où la fréquence de 4 % dépassait le maximum historique de 2 %.

Mutagenèse : Un total de vingt-deux tests distincts a été réalisé à l'aide de systèmes de cultures bactériennes, mammifères et tissulaires. Tous les tests ont entraîné des résultats négatifs, à l'exception de résultats faiblement positifs au cours du test létal récessif sur les drosophiles et de tests non spécifiques de réparation de l'ADN avec *E. coli*. La portée de ces résultats n'est pas

établie.

Études de reproduction : On a montré que les Comprimés de Chlorhydrate de Naltrexone USP a des effets embryocides et fœtotoxiques chez les rats et les lapins lorsqu'ils sont administrés à des doses 30 et 60 fois supérieures, respectivement, à la dose humaine.

## RÉFÉRENCES

1. Altshuler HL, Phillips PE, Feinhandler DA. Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sci.* 1980; 26: 679-688.
2. Armeanu M, Berkhout GMJ, Schoemaker J. Pulsatile luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea, anorexia nervosa, and polycystic ovarian disease during naltrexone treatment. *Fertil Steril* 1992; 57(4): 762-770.
3. Armeanu MC, Lambalk CB, Berhout GMJ, Schoemaker J. Effects of opioid antagonism with naltrexone on pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hypothalamic amenorrhea in basal conditions and after discontinuation of treatment with pulsatile LHRH. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: 3-12.
4. Barke KE, Hough LB. Department of Pharmacology and Toxicology. Albany Medical College. Albany, NY. Mintreview, opiates, mast cells and histamine release. *Life Science* 1993; Aug (53) 1391-1399.
5. Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Safety* 1996; Oct. 15 (4): 274-282.
6. Berman RF, Lee JA, Olson KL, Goldman MS. Department of Psychology, Wayne State University, Detroit MI. Effects of naloxone on ethanol dependence in rats. *Drug Alcohol Depend* 1984; May, 13(3):79-82.
7. Bertolotti H, Ferrari A, Vitale G, Trenti T., Loria P, Carulli N, Sternieri E. Bioavailability of Naltrexone and 6- $\beta$ -naltrexol after oral naltrexone administration in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18(4):312A.
8. Bertolotti M, Ferrari A, Vitale G, Stefani M, Trenti T, Lona P, Carulli N, Sternieri E. Drug metabolism in liver cirrhosis: alterations of the time-course of plasma naltrexone levels after oral intake. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72(1): 304.
9. Bloom A, Bennett S, et al. Point mutation, sister chromatid exchange, and chromosomal aberrations induced in human lymphoid lines by naltrexone and 1-cx-acetylmethadol (LAAM). *Environ Mutagenesis* 1979;1:180.
10. Blum K, Wallace JE, Schwerter HA, Eubanks JD. Morphine suppression of ethanol withdrawal in mice. *Experientia* 1976; Jan 15 32(1): 79-82.
11. Blum K, Futterman S, Wallace JE, Schwertner HA. Department of Pharmacology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas. Naltrexone-induced inhibition of ethanol dependence in mice. *Nature* 1977; 265(5589): 49-51.
12. Boticelli G, Modena AB, Bresciani D, Villa P, Aguzzoli L, Florio P, Nappi RE, Petraglia F, Genazzani AR. Effect of naltrexone treatment on the treadmill exercise-induced hormone release in amenorrheic women. *J. Endocrinol Invest* 1992; 15: 839-847.

13. Brahen LS, Capone T, et al. Controlled clinical study of naltrexone side effects comparing first-day doses and maintenance regimens. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978; 4:235-45.
14. Brahen LS, Capone T, et al. Naltrexone and cyclazocine. A controlled treatment study. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:1181-4.
15. Brahen LS, Capone T, et al. Effects of naltrexone on blood pressure and electro-cardiogram. *Probl Drug Depend* 1975:822-7.
16. Brennemann W, Stitz B, van Ahlen H, Brensing KA, Klingmiller D. Treatment of idiopathic erectile dysfunction with naltrexone, an opiate-receptor antagonist - a double-blind study [abstract]. *Acta Endocrinologica* 1992; 126 Suppl. 4:140.
17. Brusick D, Matheson D, et al. Genetic screening of compounds used in drug abuse treatment. 1. Naltrexone hydrochloride. *Drug Chem Toxicol* 1978; 1:103-35.
18. Cagnacci A, Paoletti AM, Soldani R, Tuveri F, Melis GB. Prolonged opioid blockade does not influence luteinizing hormone modifications of the follicular and luteal menstrual phases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 860-863.
19. Cagnacci A, Soldani R, Paoletti AM, Falqui A, Melis GB. Prolonged opioid blockade with naltrexone and luteinizing hormone modifications in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1994; 62(2): 269-272.
20. Cemerikic B, Cheng J, Agbas A, Ahmed MS. Opioids regulate the release of human chorionic gonadotropin hormone from trophoblast tissue. *Life Sci* 1991; 49: 813-824.
21. Chiang CN, Hollister LE, Kishimoto A, Barnett G. Kinetics of a sustained-release preparation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984; 36(5): 704-708.
22. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yeh SY. The urinary excretion profiles of naltrexone and metabolites in man. *Drug Metab Dispos* 1974; 2:506-12.
23. Cone EJ, Gorodetzky CW, Darwin WD. The identification and measurement of two new metabolites of naltrexone in human urine. *Chem Path and Pharmacol.* 1978; 20(3): 413-433.
24. Coutino R, Meyne J, Legator MS. Cytogenetic studies in Chinese hamster ovary cells with the narcotic antagonistic naltrexone. *Lv Res* 1978; 53:80.
25. Dayton HE, Inturrisi CE. The urinary excretion profiles of naltrexone in man, monkey, rabbit, and rat. *Drug Metab Dispos* 1976; 4:474-8.
26. De Wit W, Schoute E, Schoemaker J. Chronic naltrexone treatment induces desensitization of the luteinizing hormone pulse generator for opioid blockade in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1739-1742.
27. Ellingboe J, Mendelson JH, Kuehnle JC. Effects of heroin and naltrexone on plasma prolactin levels in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12:163-5.

28. Evans WS, Weltman JY, Johnson ML, Weltman A, Veldhuis JD, Rogal AD. Effects of opioid receptor blockade on luteinizing hormone (LH) pulses and interpulse LH concentration in normal women during the early phase of the menstrual cycle. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 525-531.
29. Fulghesu AM, Lanzone A, Cucinelli F, Caruso A, Mancuso S. Long-term naltrexone treatment reduces the exaggerated insulin secretion in patients with polycystic ovary disease. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 191-197.
30. Gauvin DV, Moore KR, Halloway FA. Do rat strain differences in ethanol consumption reflect differences in ethanol sensitivity or the preparedness to learn? *Alcohol* 1993; 10:37-43.
31. Genazzani AD, Gastaldi M, Petraglia F, Battaglia C, Surico N, Volpe A, Genazzani AR. Naltrexone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhoea. *Human Reproduction* 1995; 10(11): 2868-2871.
32. Genazzani AD, Petraglia F, Gastaldi M, Volpogni C, Gamba O, Genazzani AR. Naltrexone treatment restores menstrual cycles in patients with weight loss-related amenorrhea. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 951- 956.
33. Goldfrank LR, Weisman RS. Opioids (Chapter 55). IN: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Norwalk: Appleton and Lange, 1994.
34. Gritz ER, et al. Naltrexone: physiological and psychological effects of single doses. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19:773-6.
35. Henrich RT, Jayaraman J, et al. Induction of segregational errors of chromosomes by naltrexone. *Mamm Chromosomes Newsl* 1978; 19:26.
36. Hollister LE, Johnson K, et al. Aversive effects of naltrexone in subjects not dependent on opiates. *Drug Alcohol Depend* 1981;8:37-41.
37. Hollister LE, Schwin RL, Kasper P. Naltrexone treatment of opiate-dependent persons. *Drug Alcohol Depend* 1977; 2:203-9.
38. Hurzeler M, Gerwitz D, Kleber H. Varying clinical contexts for administering naltrexone. *NIDA Res Monogr* 1976; 9:48-66.
39. Irwin S, et al. Acute time-dose response effects to cyclazocine, naltrexone and naloxone in man. *Committee on Problems of Drug Dependence*, 1974:931-47.
40. Jones MA, Spratto GR. Ethanol suppression of naloxone induced withdrawal in morphine dependent rats. *Life Sci* 1977; 20(9): 1549-55.
41. Judson BA, Carney TM, Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: efficacy and safety in a double-blind dosage comparison. *Drug Alcohol Depend* 1981; 7:325-46.

42. Kogan MJ, Vereby K, Mule SJ. Estimation of the systemic availability and other pharmacokinetic parameters of naltrexone in man after acute and chronic oral administration. *Res Commun Chern Pathol Pharmacol* 1977; 18:29-34.
43. Kornet M, Goosen C, Van Ree JM. Effects of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104: 367-376.
44. Kornet M, Goosen C, Van Ree JM. Opioid adulation of alcohol intake in monkeys by low doses of naltrexone and morphine. *Ann NY Acad Sci* 1992; 654:469-471.
45. Kremer JAM, Borm G, Schellekens LA, Thomas CMG, Rolland R. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and prolactin in lactating and nonlactating women and the response to naltrexone. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 294-300.
46. Lanzone A, Apa R, Fulghesu AM, Cutilo G, Caruso A, Mancuso S. Long-term naltrexone treatment normalizes the pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59 (4): 734-737.
47. Lanzone A, Fulghesu AM, Cucinelli F, Ciampelli M, Caruso A, Mancuso S. Evidence of a distinct derangement of opioid tone in hyperinsulinemic patients with polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin and luteinizing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 80:3501-3506.
48. Lewis D, Hersch R, et al. Use of narcotic antagonists (naltrexone) in an addiction treatment program. *NIDA Res Monogr* 1976;9:99-105.
49. Ludden TM, Bathala MS, et al. Elimination of radioactivity following administration of (15, 16-<sup>3</sup>H)-naltrexone to rats and guinea pigs. *Drug Metab Dispos* 1978; 6:321-8.
50. Ludden TM, Malspeis L, et al. Titrated naltrexone binding in plasma from several species and tissue distribution in mice. *J Pharm Sci* 1978; 65:712-6.
51. Maany I, O'Brien CP, Woody G. Interaction between thioridazine and naltrexone. *Am J Psychiatry* 1987; 144:966.
52. Manieri C, Musso MC, Marolda AR, Pastorino R, Ferrarotti M, Fornengo R, Isolato G, Messina M. Naltrexone must not be considered a real therapy in functional hypothalamic amenorrhea. *Panminerva Med* 1993; 35: 214-217.
53. Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA. Naltrexone: an antagonist for the treatment of heroin dependence. Effects in man. *Arch Gen Psychiat* 1973; 28:784-91.
54. Matera C, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Effect of chronic opioid antagonism on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 540-545.
55. Mello NK, Mendelson JH, et al. Operant analysis of human heroin self-administration and

- the effects of naltrexone. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;216:45-54.
56. Mendelson JH, Ellingboe J, et al. Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal adult males. *Psychoneuroendocrinology* 1978; 3:231-6.
  57. Mendelson JH, Ellingboe J, et al. Heroin and naltrexone effects on pituitary-gonadal hormones in man: tolerance and supersensitivity. *NIDA Res Monogr* 1979;27:302-8.
  58. Mendelson JH, Mello NK, Tech SK, Ellingbee J. Use of naltrexone for the diagnosis and treatment of reproductive hormone disorders in women. IN: Harris L, editor. Problems of drug dependence 1990: Proceeding of the 52nd annual scientific meeting the committee on problems of drug dependence, inc. Rockville: NIDA, 1990; *Research Monograph* 105.
  59. Meyer RE, Mirin SM, et al. A behavioral paradigm for the evaluation of narcotic antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:371-7.
  60. Meyer MC, Straughin AB, Lo M-W, Schary WL, Whitney CC. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *J Clin Psychiatry*. 1984; 45(9): 1519.
  61. Middaugh LD, Read E, Boggan WO, Effects of naloxone on ethanol induced alterations of locomotor activity in C57BL/6 mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 9(2):157-160.
  62. Misra AL, Bloch R, et al. Disposition of (15,16-3)naltrexone in the central nervous system of the rat. *Drug Metab Dispos* 1976; 4: 276-80.
  63. Nappi RE, Petraglia F, Bacchi-Modena A, Benassi L, Genazzani AD, Comitini G, Nappi C, Genazzani AR. Long-term naltrexone treatment modifies luteinizing hormone secretory amplitude in polycystic ovary syndrome. *It J Gynaecol Obstet* 1993; 2: 64-68.
  64. Nuite JA, Kennedy GL, Smith S, et al. Reproductive and teratogenic studies with naltrexone in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 33: 173-4.
  65. O'Brien CP, Greenstein R, et al. Clinical experience with naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1975; 2: 365-77.
  66. O'Malley S, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence, a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881-887.
  67. Pace NL, Parrish RG, et al. Pharmacokinetics of naloxone and naltrexone in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;208:254-6.
  68. Perez-Reyes M, Wall ME. A comparative study of the oral, intravenous, and subcutaneous administration of 3H-naltrexone to normal male volunteers. *NIDA Res Monogr* 1980;28:93-101.
  69. Rabenbauer B, Leyendecker G, Doinghaus K, Wildt L. The effect of chronic opioid receptor blockade on insulin resistance in hyperandrogenemic women [abstract]. *Acta Endocrinologica*

1992;126 Suppl. 4: 82.

70. Rausch JL, Weston S, Plouffe L. Role of psychotropic medication in the treatment of affective symptoms in premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(3): 667- 678.
71. Rawson RA, Glazer M, et al. Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. *NIDA Res Monogr* 1979; 25:26-43.
72. Resnick RB, Washton AM, Stone-Washton N. Studies of EN-1639A (naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1974;131:646-50.
73. Resnick RB, Washton AM, Stone-Washton N. Psychotherapy and naltrexone in opioid dependence. *NIDA Res Monogr* 1980; 34:109-115.
74. Reuning RH, Batra VK, et al. Plasma naltrexone kinetics after intravenous bolus administration in dogs and monkeys. *J Pharm Sci* 1979; 68:411-6.
75. Schechter AJ, Friedman JG, Grossman DJ. Clinical use of naltrexone (EN-1639A): Part 1: Safety and efficacy in pilot studies. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1974; 1:253-69.
76. Sideroff SI, Charuvastra VC, Jarvik ME. Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978; 5:415-23.
77. Simpson GM, Branchey MH, Lee JH. A trial of naltrexone in chronic schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1977; 22:909-13.
78. Sir TP, Alba FS, Rivera JV, Kohen PS, Devoto LC. Inducción de ovulación mediante la administración crónica de naltrexona en paciente con amenorrea hipotalámica secundaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992; 57(1): 39-43.
79. Stone-Washton N, Resnick RB, Washton AM. Naltrexone and psychotherapy. *NIDA Res Monogr* 1982; 41:505-7.
80. Swift RM, Wheelihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H. Naltrexone induced alterations in human ethanol intoxication. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:1463-1467.
81. Taylor SM, Rodgers RM, et al. The seminal excretion, plasma elimination, tissue distribution and metabolism of naltrexone in the rabbit. *J Pharmacol Exp Therap* 1980; 2:289-99.
82. Truong L, Ward B, Legato MS. The in vivo and in vitro effects of ethyl methanesulfonate, methyl methanesulfonate, hycanthone methanesulfonate, and naltrexone. *Lv Res* 1978; 54:271-81.
83. Verebey K, Mule SJ. Naltrexone, 6 beta-naltrexol and 2-hydroxy-3-methoxy-6 beta-naltrexol plasma levels in schizophrenic patients after large oral doses of naltrexone. *NIDA Res Monogr* 1979; 27:296-301.
84. Verebey K, Volavka J, et al. Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and

chronic dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:315-28.

85. Volpicelli JR, Davis MA, Olgin JE. Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia 19104. Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. *Life Sci* 1986; Mar 3, 38(9):841-847.
86. Volpicelli JR. Uncontrollable events and alcohol drinking. *Brit J of Addict* 1987; 82:381- 392.
87. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:876-880.
88. Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos* 1981; 9:369-75.
89. Zimmering S. Evidence for a mutagenic effect of the narcotic antagonist, naltrexone, in germ cells of *Drosophila*. *Lv Res* 1979; 66:129-131.
90. Monographie de PrREVIA<sup>TM</sup> (chlorhydrate de naltrexone en comprimés) à 50 mg. Teva Canada Limitée. Date de révision : 14 avril 2015