

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrREVIA<sup>MC</sup>**

**(chlorhydrate de naltrexone)**

**Comprimés de 50 mg**

**Norme Teva**

**Antagoniste des opioïdes**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 16 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234458

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrREVIA<sup>MC</sup>**  
**(chlorhydrate de naltrexone)**  
Comprimés de 50 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des opioïdes

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### Actions pharmacodynamiques

REVIA (chlorhydrate de naltrexone) est un antagoniste des opioïdes pur qui produit une atténuation marquée ou un blocage complet, mais réversible, des effets subjectifs des opioïdes administrés par voie intraveineuse. Dans le présent document, le terme *opioïde* est employé pour décrire 1) les agonistes classiques de type morphine et 2) les analgésiques exerçant une activité agoniste-antagoniste (p. ex. le butorphanol, la nalbuphine ou la pentazocine).

Lorsqu'il est administré de façon chronique en concomitance avec la morphine, REVIA bloque la dépendance physique à cet opioïde, et probablement aussi aux autres. Exception faite de ses propriétés bloquantes, REVIA possède peu d'effets intrinsèques — voire aucun —, mais il produit tout de même un certain degré de constriction pupillaire, par un mécanisme inconnu.

Bien que son mécanisme d'action ne soit pas entièrement élucidé, il semble, d'après la majorité des données, que REVIA bloque l'effet des opioïdes en se liant de manière compétitive (un peu comme dans le cas de l'inhibition compétitive des enzymes) aux récepteurs des opioïdes. Le blocage ainsi produit est donc certes potentiellement surmontable, mais l'administration de doses très élevées d'opiacés pour abolir le blocage complet produit par la naltrexone a entraîné des symptômes histaminergiques excessifs chez les sujets chez qui cette expérience a été tentée.

On ne sait pas comment REVIA agit au juste dans le traitement de l'alcoolisme, mais, d'après les données précliniques, il se pourrait qu'il ait un effet sur les opioïdes endogènes. En effet, étant un antagoniste des récepteurs des opioïdes, REVIA établit une liaison compétitive avec ces récepteurs, ce qui pourrait bloquer les effets des opioïdes endogènes. Les antagonistes des opioïdes, a-t-on montré, réduisent la consommation d'alcool chez l'animal; REVIA, quant à lui, a réduit la consommation d'alcool dans les études cliniques.

REVIA n'est pas un traitement qui provoque l'aversion et il n'entraîne pas de réaction du type disulfirame en cas d'ingestion d'éthanol ou d'utilisation d'opiacés.

L'administration de REVIA n'est pas associée à la tolérance ou la dépendance.

L'utilisation de REVIA précipite un syndrome de sevrage chez les sujets présentant une dépendance physique aux opioïdes.

D'après les études cliniques, l'administration de 50 mg de REVIA bloque jusqu'à 24 heures durant les effets pharmacologiques d'une dose intraveineuse de 25 mg d'héroïne. D'après d'autres données, la durée du blocage peut aller jusqu'à 48 heures si l'on double la dose, et jusqu'à environ 72 heures si on la triple.

### **Pharmacocinétique/biodisponibilité**

REVIA est absorbé rapidement et presque complètement après son administration orale (environ 96 % de la dose est absorbée dans le tractus gastro-intestinal), mais, comme la naltrexone subit un important métabolisme de premier passage hépatique, la biodisponibilité orale du médicament n'est estimée qu'à 5 % – 40 %. L'activité de la naltrexone serait due, croit-on, et à la molécule comme telle, et au métabolite 6 $\beta$ -naltrexol.

La concentration sanguine maximale ( $C_{max}$ ) de REVIA et de son métabolite majeur, le 6 $\beta$ -naltrexol, mesurée après l'administration d'une dose de 50 mg de REVIA en comprimés à 24 volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé, s'est élevée respectivement à 8,6 et 99,3 ng/mL. La  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe (ASC) de l'une et l'autre entités sont proportionnelles à la dose de REVIA dans l'intervalle 50 – 200 mg. Le délai d'obtention des concentrations maximales ( $t_{max}$ ) de la naltrexone et du 6 $\beta$ -naltrexol est d'une heure dans les deux cas. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) moyenne de la naltrexone est de 4 heures, et celle du 6 $\beta$ -naltrexol, de 12,9 heures. La  $t_{1/2}$  moyenne et le  $t_{max}$  de REVIA et du 6 $\beta$ -naltrexol sont indépendants de la dose.

Le volume de distribution de REVIA, estimé après l'administration intraveineuse, est de 1350 litres. Les tests *in vitro*, effectués avec du plasma humain, indiquent que la naltrexone se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 21 % aux doses thérapeutiques.

D'environ 3,5 L/min, la clairance systémique (après injection intraveineuse) de REVIA dépasse le débit sanguin hépatique ( $\approx$  1,35 L/min), ce qui suggère que REVIA est un médicament subissant une extraction élevée (métabolisé à  $>$  98 %) et qu'il existe des sites de métabolisme extrahépatiques. Le métabolite majeur de la naltrexone est le 6 $\beta$ -naltrexol, mais il existe aussi deux autres métabolites mineurs, qui sont le 2-hydroxy-3-méthoxy-6 $\beta$ -naltrexol et la 2-hydroxy-3-méthyl-naltrexone. De plus, la naltrexone et ses métabolites subissent des réactions de conjugaison, ce qui entraîne la formation de métabolites additionnels. La clairance rénale de la naltrexone étant de 30 à 127 mL/min, il semble que l'excrétion se fasse principalement par filtration glomérulaire. Celle du 6 $\beta$ -naltrexol étant de 230 à 369 mL/min, on est fondé de croire que s'y ajoute le mécanisme de sécrétion tubulaire. REVIA et ses métabolites sont excrétés principalement par voie rénale (56 % à 79 % de la dose), l'élimination dans les fèces ne constituant qu'une voie mineure. Moins de 2 % de la dose orale de REVIA est excrété tel quel dans l'urine. Quant au 6 $\beta$ -naltrexol, la proportion de ce métabolite excrétée telle quelle et sous forme de conjugué dans l'urine s'élève à environ 43 % de la dose orale. Le profil pharmacocinétique de REVIA suggère que ce médicament et ses métabolites subissent un cycle entérohépatique.

La naltrexone n'a pas fait l'objet d'études pertinentes chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale grave, mais une communication préliminaire récente rapporte que la

biodisponibilité de cet agent est plus élevée chez les cirrhotiques que chez les sujets en bonne santé (voir PRÉCAUTIONS – Patients exposés à un risque particulier).

## **ESSAIS CLINIQUES**

### Traitement de la dépendance aux opioïdes

Comme on l'a montré chez des personnes opiodépendantes et des volontaires, REVIA produit un blocage complet des effets euphorisants des opioïdes. Lorsqu'on l'administre de manière à favoriser sa prise régulière, il produit un blocage efficace des effets des opioïdes, mais il n'a pas d'effet sur la dépendance à la cocaïne ou à d'autres substances non opioïdes.

Ce médicament serait des plus utiles chez les opiodépendants qui ont un bon pronostic et qui souscrivent à un programme complet de réadaptation professionnelle, qui signent un contrat de comportement ou qui suivent un autre type de protocole favorisant la fidélité au traitement.

### Alcoolisme

L'efficacité de REVIA dans le traitement de l'alcoolisme a été évaluée dans des essais à double insu contrôlés par placebo menés chez des consultants externes. Au cours de ces études, les patients ont reçu une dose de REVIA de 50 mg une fois par jour pendant 12 semaines, comme traitement d'appoint aux méthodes sociales et psychothérapeutiques. Les patients atteints d'une psychose ou de démence ont été exclus de ces études, de même que ceux qui avaient un diagnostic de trouble psychiatrique secondaire.

Dans l'une de ces études, 104 patients alcoolodépendants ont reçu, après répartition aléatoire, qui un placebo, qui 50 mg de REVIA une fois par jour. Dans cette étude, REVIA s'est avéré être supérieur au placebo eu égard aux paramètres de consommation, notamment en ce qui concerne le taux d'abstinence (51 % c. 23 %), le nombre de jours de consommation et le taux de rechute (31 % c. 60 %). Dans une deuxième étude, menée chez 82 patients alcoolodépendants, le taux de rechute a été plus faible chez les patients sous REVIA que chez les patients sous placebo (21 % c. 41 %), et l'état de manque et le nombre de jours de consommation ont également été plus faibles.

L'usage clinique de REVIA comme pharmacothérapie d'appoint pour le traitement de l'alcoolisme a également été évalué dans une étude multicentrique portant sur l'innocuité du médicament. Parmi les 865 alcooliques ayant participé à cette étude, certains souffraient d'affections psychiatriques comorbides en sus, d'autres prenaient déjà des médicaments, certains abusaient de plusieurs substances à la fois et d'autres étaient infectés par le VIH. Les résultats de cette étude montrent que le profil d'effets secondaires de REVIA semble être identique chez les alcooliques et chez les opiodépendants.

Les bienfaits de REVIA n'ont pas été les mêmes chez tous les patients et les effets que l'on doit attendre de ce traitement sont une amélioration modeste des résultats du traitement classique.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

En tant que traitement d'appoint, REVIA (chlorhydrate de naltrexone) est indiqué pour bloquer les effets pharmacologiques des opioïdes exogènes, afin d'aider les ex-opiodépendants ayant suivi une cure de désintoxication à demeurer abstinentes. Aucune donnée ne montre que REVIA possède des bienfaits catégoriques sur le taux de rechute parmi les ex-opiodépendants qui s'administrent eux-mêmes le médicament après leur désintoxication. En effet, on ne doit s'attendre à des bienfaits thérapeutiques que si REVIA est administré dans des circonstances qui favorisent l'utilisation continue du médicament.

Dans le traitement de la dépendance à l'alcool, REVIA est indiqué comme partie d'un programme de *counseling* psychothérapeutique ou psychologique global destiné à favoriser l'abstinence et à réduire le risque de rechute. On n'a pas déterminé si REVIA est encore efficace après 12 semaines de traitement.

## CONTRE-INDICATIONS

REVIA (chlorhydrate de naltrexone) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

1. Traitement courant par des analgésiques opioïdes;
2. Dépendance actuelle aux opioïdes ainsi que traitement d'entretien par des agonistes opiacés (comme la méthadone ou le LAAM [*levo- $\alpha$ -acétylméthadol*]);
3. Sevrage aigu d'opioïdes (voir MISES EN GARDE);
4. Échec au test de provocation au NARCAN<sup>®</sup> (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
5. Résultat positif du test de dépistage urinaire d'opioïdes.
6. Antécédents d'hypersensibilité à REVIA ou à tout autre ingrédient de ce produit (voir Composition sous RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES). On ignore s'il existe une sensibilité croisée entre ce produit et la naloxone ou les autres opioïdes renfermant un cycle phénanthrène.
7. Hépatite aiguë ou insuffisance hépatique.

## MISES EN GARDE

### Déclenchement d'un sevrage non intentionnel

**Pour ne pas risquer de subir un syndrome de sevrage aigu ou de connaître une exacerbation d'un syndrome de sevrage subclinique préexistant, les patients devraient s'abstenir de prendre des opioïdes pendant au moins 7 à 10 jours avant le début du traitement par REVIA. Étant donné que l'absence d'opioïdes dans l'urine est rarement une preuve suffisante de l'absence totale d'opioïdes dans l'organisme, il peut être nécessaire d'effectuer un test de provocation au NARCAN<sup>®</sup> pour réduire le risque que l'administration de REVIA précipite une réaction de sevrage. Le test au NARCAN<sup>®</sup> est décrit dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**

## Hépatotoxicité

**REVIA (chlorhydrate de naltrexone) peut provoquer des lésions hépatocellulaires dose-dépendantes. Par conséquent, avant de prendre la décision d'amorcer un traitement par REVIA chez un patient donné, le médecin doit vérifier si celui-ci présente une lésion ou une maladie hépatiques infracliniques (voir PRÉCAUTIONS – Épreuves de laboratoire). REVIA est non seulement contre-indiqué chez les patients souffrant d'hépatite aiguë ou d'insuffisance hépatique, mais en raison de son potentiel hépatotoxique, son emploi doit être envisagé avec prudence même chez les patients qui présentent des signes d'hépatopathie moins grave ou qui ont des antécédents récents de maladie hépatique.**

**La preuve de l'hépatotoxicité de REVIA ne provient pas des études cliniques dans lesquelles ce médicament a été utilisé aux doses recommandées pour le blocage des effets des opiacés, ou pour le traitement de la dépendance à l'alcool (50 mg/jour). Cependant, la dose apparemment sûre n'est séparée de la dose hépatotoxique que par un multiple de cinq à peine, voire moins encore.**

**Il faut donc mettre les patients en garde contre le risque de lésion hépatique et leur conseiller d'interrompre l'emploi de REVIA et d'obtenir des soins médicaux s'ils ressentent des symptômes d'hépatite aiguë.**

La preuve du potentiel hépatotoxique de REVIA découle essentiellement d'une étude contrôlée par placebo dans laquelle REVIA a été administré à des sujets obèses à des doses environ 5 fois plus élevées (300 mg/jour) que celles qui sont recommandées pour le blocage des récepteurs des opioïdes. Dans cette étude, 5 patients sur 26 à avoir reçu REVIA ont connu une hausse des transaminases sériques (c.-à-d. des concentrations maximales moyennes d'ALT allant d'un faible 121 à un taux élevé de 532, ou 3 à 19 fois la valeur initiale chez un sujet donné) après 3 à 8 semaines de traitement. Or même si les patients en question étaient en général cliniquement asymptomatiques et que les taux de transaminases de tous ceux qui ont été suivis sont retournés ou presque à leurs valeurs initiales après quelques semaines, le fait qu'aucune hausse de cette ampleur n'ait été observée chez aucun des 24 sujets de cette étude ayant reçu le placebo prouve bien que REVIA a un effet hépatotoxique direct (et non pas idiosyncrasique). Cette conclusion est étayée par les preuves d'autres études contrôlées avec témoins placebos dans lesquelles l'administration de doses de REVIA comprises entre 1 et 2 fois la quantité recommandée pour le traitement de l'alcoolisme ou le blocage des récepteurs des opiacés (50 mg/jour) a entraîné coup sur coup des hausses des transaminases sériques plus nombreuses et plus importantes que ne l'a fait le placebo, de même que par des comptes rendus faisant état d'une élévation des transaminases chez 3 patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur 9 à avoir reçu jusqu'à 300 mg/jour de REVIA pendant 5 à 8 semaines lors d'un essai clinique ouvert.

Bien qu'aucun cas d'insuffisance hépatique causée par l'administration de REVIA n'ait jamais été signalé, on recommande aux médecins de considérer cette affection comme un risque possible du traitement et d'user avec REVIA de la même prudence que celle qu'ils observeraient avec tout autre médicament susceptible de causer des lésions hépatiques.

## Tentative de contrecarrer le blocage

Bien que REVIA soit un antagoniste puissant doté d'un effet pharmacologique prolongé (24 à 72 heures), il ne produit pas un blocage sans appel. La possibilité donc de le surmonter est utile dans le cas des patients chez qui une anesthésie est nécessaire, mais elle comporte un risque potentiel chez les patients qui tentent de leur propre chef d'abolir le blocage produit par REVIA en s'administrant de fortes doses d'opioïdes exogènes. En effet, toute tentative de ce genre est très dangereuse pour le patient qui s'y prête et peut conduire à un surdosage mortel. Des lésions peuvent survenir, car la concentration plasmatique d'opioïdes exogènes atteinte immédiatement après leur administration aiguë peut être assez élevée pour contrecarrer le blocage des récepteurs. En conséquence, le patient peut être en danger immédiat de souffrir d'une intoxication opioïde potentiellement mortelle (p. ex. arrêt respiratoire, collapsus circulatoire). **Les patients doivent être avertis des conséquences sérieuses de surmonter le blocage des récepteurs des opioïdes (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).**

Existe aussi la possibilité qu'un patient ayant déjà reçu de la naltrexone réponde à des doses d'opioïdes plus faibles que les doses utilisées antérieurement, en particulier si la prise d'opioïdes a lieu de telle manière que les concentrations plasmatiques seraient encore élevées au moment où la naltrexone aura fini d'exercer ses effets thérapeutiques. Une telle situation pourrait entraîner une intoxication potentiellement mortelle (insuffisance ou arrêt respiratoire, collapsus circulatoire, etc.). **Les patients doivent être avertis du fait qu'une fois le traitement par la naltrexone terminé, ils peuvent être plus sensibles qu'avant à de faibles doses d'opioïdes.**

## PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### Traitement d'urgence de la douleur chez les patients qui reçoivent des doses de REVIA entraînant un blocage complet

Dans le cas où un patient qui reçoit des doses de REVIA entraînant un blocage complet doit recevoir une analgésie d'urgence, l'analgésie régionale, la sédation consciente par une benzodiazépine ou le recours à un analgésique non opioïde ou à l'anesthésie générale peuvent être des options envisageables. Si l'analgésie ne peut être obtenue qu'au moyen d'opioïdes, il est possible que le patient ait besoin d'une dose plus élevée que d'habitude et que la dépression respiratoire qui s'ensuit soit plus profonde et dure plus longtemps. En pareille circonstance, il est préférable d'utiliser un analgésique opioïde à action rapide avec lequel la durée de la dépression respiratoire sera la plus courte possible. La quantité d'analgésique administrée doit être ajustée en fonction des besoins du patient. Bien qu'aucune méthode pour neutraliser les effets d'un surdosage d'opioïdes chez les patients sous naltrexone n'ait été établie dans les études cliniques, l'administration de l'antagoniste des opioïdes qu'est la naloxone devrait être envisagée lors d'une tentative de neutralisation.

De plus, des effets dont la survenue ne dépend pas des récepteurs peuvent se manifester (p. ex. un œdème du visage, des démangeaisons, un érythème généralisé, causés probablement par la libération d'histamine). Quel que soit le médicament employé pour neutraliser l'effet du blocage par REVIA, le patient doit être sous la surveillance rapprochée d'un personnel spécialement

formé, dans un milieu hospitalier doté de l'équipement et du personnel nécessaires à la réanimation cardiorespiratoire.

### Interférence avec l'action de produits médicinaux contenant des opioïdes

Les patients sous REVIA ne doivent pas utiliser de produits qui contiennent des opioïdes, comme les préparations contre le rhume et la toux, les antidiarrhéiques et les analgésiques opioïdes. Si un produit exempt d'opioïde est disponible, celui-ci doit être utilisé de préférence.

### Déclenchement accidentel d'un sevrage

De graves cas de syndrome de sevrage d'opioïdes déclenchés par l'ingestion accidentelle de REVIA ont été signalés chez des personnes opiodépendantes. En général, les symptômes sont apparus dans les 5 minutes suivant la prise de REVIA et ont persisté jusqu'à 48 heures durant. Des cas d'altération de l'état mental ont été signalés, dont la confusion, la somnolence et des hallucinations visuelles. Certains patients ayant perdu beaucoup de liquide en raison de vomissements et de diarrhées ont dû recevoir des liquides intraveineux. Dans tous les cas, les patients ont été suivis de près, et un traitement adapté à leurs besoins personnels leur a été administré.

L'emploi de REVIA n'élimine pas les symptômes de sevrage et ne les diminue pas non plus. Si REVIA est administré peu après le début de l'abstinence, il n'empêchera pas le patient d'éprouver tous les signes et symptômes associés au sevrage qu'il aurait éprouvés si REVIA n'avait pas été administré du tout. De nombreux effets secondaires connus sont associés au sevrage.

### **Patients exposés à un risque particulier**

Insuffisance rénale : REVIA et son métabolite primaire sont excrétés principalement dans l'urine, aussi la prudence est-elle de mise lorsque ce médicament doit être administré à un patient souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : L'administration de chlorhydrate de naltrexone commande la prudence chez les insuffisants hépatiques. En effet, une augmentation de l'ASC de la naltrexone a été observée chez des patients souffrant de cirrhose compensée ou décompensée, les valeurs étant environ 5 et 10 fois plus élevées, respectivement, chez ces derniers que chez les sujets jouissant d'une fonction hépatique normale. Ces données suggèrent également que la variation de la biodisponibilité de la naltrexone est liée à la gravité de l'hépatopathie.

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les interactions possibles entre REVIA et d'autres médicaments que les opioïdes. L'administration concomitante de REVIA et d'autres médicaments commande donc la prudence.

On ignore si l'administration concomitante de REVIA et de disulfirame est efficace et sans danger. Toutefois, l'utilisation concomitante de deux médicaments potentiellement



hépatotoxiques n'est généralement pas recommandée, à moins que les bienfaits éventuels ne l'emportent sur les risques connus.

Des cas de léthargie et de somnolence ont été signalés chez des patients ayant reçu REVIA (chlorhydrate de naltrexone) et de la thioridazine en concomitance.

### **Suicide**

C'est un fait connu que le risque de suicide est plus élevé chez les personnes qui abusent de drogues, qu'elles soient déprimées ou non. Le traitement par REVIA ne diminue en rien ce risque (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Épreuves de laboratoire**

On recommande d'effectuer des épreuves destinées à déceler la présence de lésions hépatiques avant l'amorce du traitement par REVIA ainsi que périodiquement par la suite (voir MISES EN GARDE – Hépatotoxicité).

Afin de déceler le plus tôt possible toute lésion hépatique causée par REVIA, il est essentiel d'effectuer des tests périodiques chez tous les patients dès après le début du traitement. On recommande que l'évaluation de la fonction hépatique — à l'aide d'une batterie de tests appropriés pour déceler les lésions éventuelles — ait lieu une fois par mois au cours des six premiers mois du traitement. Après cette période, la fréquence des tests sera laissée au jugement clinique du médecin.

Diverses techniques de laboratoire avec lesquelles REVIA n'a pas d'interaction peuvent être utilisées pour séparer et détecter la morphine, la méthadone ou la quinine dans l'urine, notamment la chromatographie en couche mince, la chromatographie en phases gazeuse et liquide et la CLHP.

### **Altération de la fécondité**

REVIA (100 mg/kg, environ 100 fois la dose thérapeutique utilisée chez l'être humain) a entraîné une augmentation significative des pseudogrossesses chez le rat. Une diminution du taux de conception des femelles accouplées a également été observée. On ignore la pertinence de ces observations quant à la fécondité chez l'être humain.

### **Emploi durant la grossesse**

Comme aucune étude adéquate bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes, REVIA ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus. Le chlorhydrate de naltrexone a des effets embryocides et fœtotoxiques chez le rat et le lapin en doses respectivement 30 et 60 fois supérieures à la dose administrée chez l'homme.

### **Travail et accouchement**

On ignore si REVIA a une incidence sur la durée du travail et de l'accouchement.

## **Allaitement**

On ignore si REVIA est excrété dans le lait maternel humain, mais, comme plusieurs médicaments le sont, REVIA ne doit être administré durant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

## **Emploi chez les enfants**

L'innocuité de REVIA chez les sujets de moins de 18 ans n'a pas été établie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Bien que les études cliniques exhaustives évaluant l'emploi de REVIA (chlorhydrate de naltrexone) chez des ex-opiodépendants désintoxiqués n'aient pu identifier un seul risque sérieux, des lésions hépatocellulaires causées par REVIA ont été observées lors d'études cliniques contrôlées par placebo chez 5 des 26 patients ayant été exposés à des doses allant jusqu'à 5 fois (300 mg/jour) la dose recommandée pour le blocage des récepteurs opiacés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Épreuves de laboratoire).

Exception faite de cette observation toutefois, les données dont on dispose n'indiquent pas que REVIA, quelle que soit la dose utilisée, cause quelque autre effet indésirable sérieux chez le patient « exempt d'opioïdes ». Il est d'une importance capitale de reconnaître que REVIA peut précipiter ou exacerber des signes et symptômes de sevrage chez tout patient qui n'est pas totalement sevré des opioïdes exogènes (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Symptômes s'apparentant à ceux du sevrage d'opioïdes**

D'après les études de pharmacologie clinique menées chez des alcooliques et des volontaires, un petit pourcentage de patients pourraient connaître un ensemble de symptômes semblables à ceux du sevrage d'opioïdes, symptômes comprenant une tendance à pleurer constamment, de légères nausées, des crampes abdominales, de l'agitation, des douleurs osseuses ou articulaires, de la myalgie et des symptômes nasaux. De tels symptômes peuvent être attribuables aussi bien à la naltrexone qu'à un usage jusque-là occulte d'opioïdes. Plusieurs schémas posologiques de rechange ont été proposés pour tenter de réduire la fréquence de ces effets (voir Personnalisation de la dose).

## **Dépendance aux opioïdes**

Effets signalés dans les tests cliniques, en sus des lésions hépatocellulaires : Les réactions indésirables suivantes ont été signalées à une fréquence supérieure à 10 % initialement ainsi que durant les essais cliniques sur REVIA dans le traitement de la dépendance aux opioïdes : troubles du sommeil, anxiété, nervosité, douleurs/crampes abdominales, nausées et/ou vomissements, manque d'énergie, douleurs articulaires et musculaires, céphalées.

La fréquence des événements suivants a été inférieure à 10 % : perte d'appétit, constipation, augmentation de la soif, hausse d'énergie, sensation d'abattement, irritabilité, étourdissements, éruptions cutanées, retard d'éjaculation, impuissance partielle et frissons.

Les manifestations suivantes se sont produites chez moins de 1 % des sujets :

Appareil respiratoire : congestion nasale, démangeaisons, rhinorrhée, éternuements, maux de gorge, excès de mucus ou de mucosités, troubles des sinus, respiration pénible, enrouement, toux, essoufflement.

Appareil cardiovasculaire : épistaxis, phlébite, œdème, hypertension artérielle, modifications non spécifiques de l'ÉCG, palpitations, tachycardie.

Appareil digestif : excès de gaz, hémorroïdes, diarrhée, ulcère.

Appareil locomoteur : douleur dans les épaules, les jambes ou les genoux, tremblements, secousses.

Appareil génito-urinaire : pollakiurie, dysurie, augmentation ou diminution de la libido.

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

Fonction psychique : dépression, paranoïa, fatigue, agitation, confusion, désorientation, hallucinations, cauchemars, rêves désagréables.

Organes des sens : vue brouillée, sensation de brûlure, œdème, démangeaison et tension oculaires, photophobie; oreilles « bouchées », otalgie, acouphène.

Effets généraux : augmentation de l'appétit, perte de poids, gain de poids, bâillement, somnolence, fièvre, xérostomie, sensation de martèlement dans la tête, douleur inguinale, glandes enflées, douleurs dans le « côté », pieds froids, bouffées vasomotrices.

### **Expérience acquise après la commercialisation**

Les données provenant de l'utilisation de REVIA après sa commercialisation montrent que la plupart des effets secondaires surviennent tôt et sont temporaires. Il n'est pas toujours possible de distinguer ces événements des signes et symptômes qui peuvent être dus au syndrome de sevrage. Les événements qui ont été signalés comprennent les effets suivants : anorexie, asthénie, douleur thoracique, fatigue, céphalée, bouffées vasomotrices, malaise, variation de la tension artérielle, agitation, étourdissements, hyperkinésie, nausées, vomissements, tremblements, douleur abdominale, diarrhée, hausse des enzymes hépatiques ou de la bilirubine, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite, palpitations, myalgie, anxiété, confusion, euphorie, hallucinations, insomnie, nervosité, somnolence, pensées anormales, dyspnée, éruptions cutanées, augmentation de la transpiration et troubles de la vue.

Dépression, suicide, tentative de suicide et idéation suicidaire ont été signalés à la suite de l'utilisation, après sa commercialisation, de REVIA dans le traitement de la dépendance aux

opioïdes. Aucune relation de cause à effet n'a été démontrée. D'aucuns ont émis l'hypothèse, dans la documentation médicale, que les opioïdes endogènes contribuent à diverses affections. Chez certaines personnes, l'utilisation d'antagonistes des opioïdes a été associée à une variation du taux basal de certaines hormones hypothalamiques, hypophysaires ou gonadiques. La portée clinique de tels changements n'est pas connue.

### **Épreuves de laboratoire**

Exception faite des résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique signalés dans les études menées par les chercheurs (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS), les résultats des épreuves de laboratoire, comme les rapports d'effets indésirables, n'ont pas mis en évidence de patron constant d'anomalies qui pourrait être attribuées au traitement par REVIA.

Les deux catégories d'anomalies ayant été signalées le plus fréquemment dans les essais sur l'utilisation de REVIA pour le blocage des récepteurs des opiacés sont les anomalies de la fonction hépatique et la lymphocytose. Or ces anomalies sont courantes chez les alcooliques et les utilisateurs d'opioïdes parentéraux. Comme dans le cas des effets indésirables mentionnés ci-dessus, une large proportion des patients présentaient déjà des valeurs anormales au départ, ce qui ajoute du poids à la conclusion que les anomalies observées ne sont pas attribuables à REVIA.

Un purpura thrombocytopénique idiopathique a été signalé chez 1 patient susceptible d'avoir été sensibilisé à REVIA lors d'un traitement antérieur. Cette affection s'est dissipée sans laisser de séquelles après l'interruption du traitement par REVIA et l'amorce d'une corticothérapie.

### **Alcoolisme**

REVIA a été administré une fois par jour à raison de 50 mg à un total de 93 patients dans le cadre de deux essais à répartition aléatoire à double insu de 12 semaines avec témoins placebos visant à évaluer l'efficacité de cet agent dans le traitement d'appoint de la dépendance à l'alcool. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) associés à l'emploi de REVIA dans ces essais (fréquence supérieure d'au moins 5 % à celle qui a été observée chez les patients sous placebo) ont été les suivants : somnolence, nervosité, vomissements, perte de poids, xérostomie et baisse de la libido. La fréquence des effets secondaires ayant mené à l'abandon du traitement dans ces essais sur REVIA se décline comme suit : vomissements (5 %), agitation (2 %), insomnie (2 %), nervosité (1 %), somnolence (1 %), malaise (1 %). Le taux d'abandon en raison de céphalées a été de 1 % chez les patients sous naltrexone et de 2 % chez les patients sous placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé durant ces deux essais.

La résurgence des effets indésirables ci-dessous a été observée chez  $\geq 2$  % des patients lors d'une étude ouverte sur l'innocuité de la naltrexone menée chez environ 570 alcooliques.

Effet indésirable	Pourcentage (%)
Nausées	10
Céphalées	7
Étourdissements	4
Nervosité	4
Fatigue	4
Insomnie	3
Vomissements	3
Anxiété	2
Somnolence	2
Xérostomie	2
Dyspepsie	2

Les effets indésirables ci-dessous ont été à l'origine de l'abandon du traitement chez  $\geq 1$  % des quelque 570 alcooliques ayant participé à une étude ouverte sur l'innocuité de la naltrexone.

Effet indésirable	Fréquence d'abandon du traitement (%)
Nausées	6
Céphalées	3
Étourdissements	3
Anxiété	2
Nervosité	2
Fatigue	1
Vomissements	1
Dépression	1
Euphorie	1
Xérostomie	1
Insomnie	1

En comparant le groupe sous naltrexone, le groupe sous placebo et le groupe témoin, on se rend compte que des cas de dépression, d'idéation suicidaire et de tentative de suicide ont été signalés dans chacun d'eux.

#### Plages de fréquence des effets indésirables réurgents

Effet indésirable réurgent	Naltrexone (%)	Placebo (%)
Dépression	0 – 15	0 – 17
Tentative de suicide/Idéation suicidaire	0 – 1	0 – 3

Bien qu'aucune relation de cause à effet avec REVIA ne soit soupçonnée, les médecins doivent être conscients du fait que le traitement par REVIA ne réduit pas le risque de suicide chez ces patients (voir PRÉCAUTIONS).

### **ABUS DE DROGUES ET DÉPENDANCE**

REVIA (chlorhydrate de naltrexone) est un antagoniste des opioïdes pur. Il n'entraîne ni dépendance physique, ni dépendance psychologique. On ignore dans quelle mesure un patient peut devenir tolérant à l'effet antagoniste de cet agent.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### **Symptômes**

L'expérience clinique du surdosage de REVIA (chlorhydrate de naltrexone) chez l'être humain est limitée. Dans une étude, des sujets ont reçu des doses quotidiennes de REVIA de 800 mg pendant une période allant jusqu'à une semaine sans qu'aucun signe de toxicité ne soit observé.

### **Traitement**

Penser à communiquer avec un centre antipoison pour avoir les renseignements les plus récents. Étant donné qu'on ne possède pas d'expérience réelle concernant le traitement du surdosage de REVIA, on recommande que le patient reçoive un traitement symptomatique et soit surveillé de près.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Amorce du traitement par REVIA (chlorhydrate de naltrexone)**

AUCUNE TENTATIVE DE TRAITEMENT NE DOIT ÊTRE ENTREPRISE SAUF SI LE MÉDECIN JUGE QU'IL N'Y A RAISONNABLEMENT AUCUNE POSSIBILITÉ QUE LE PATIENT AIT FAIT USAGE D'OPIOÏDES AU COURS DES 7 À 10 DERNIERS JOURS. EN CAS DE DOUTE QUANT À LA POSSIBILITÉ D'UNE DÉPENDANCE OCCULTE AUX OPIOÏDES, EFFECTUER UN TEST DE PROVOCATION AU NARCAN<sup>®</sup> ET ATTENDRE QUE LE RÉSULTAT SOIT NÉGATIF AVANT DE TENTER D'AMORCER UN TRAITEMENT PAR REVIA (voir ci-dessous).

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

Le traitement par REVIA doit être amorcé selon les lignes directrices suivantes :

1. Aucune tentative de traitement ne doit avoir lieu avant qu'une période de 7 à 10 jours se soit écoulée depuis que le patient a cessé de prendre des opioïdes. Une analyse d'urine à la recherche d'opioïdes doit être effectuée chez les patients qui font état eux-mêmes d'abstinence. Le patient ne doit pas présenter de signes de sevrage ni se plaindre de symptômes de sevrage.
2. En cas de doute quant à la possibilité de dépendance occulte aux opioïdes, effectuer un test de provocation au NARCAN<sup>®</sup> (voir ci-dessous). Ne pas tenter le traitement par REVIA si des signes de sevrage d'opioïdes sont encore présents après le test. Le test de provocation au NARCAN<sup>®</sup> peut être répété après 24 heures.
3. Le traitement doit être amorcé avec prudence, c'est-à-dire que la dose de REVIA doit être augmentée lentement. Pour ce faire, commencer par administrer 25 mg au début, puis observer le patient pendant 1 heure. Si aucun signe de sevrage n'est observé, le reste de la dose quotidienne de REVIA peut être administré au patient.

Une fois le traitement amorcé, l'administration de 50 mg de REVIA toutes les 24 heures produira un blocage clinique efficace contre les effets de l'administration parentérale d'opioïdes (plus

spécifiquement, cette dose bloquera les effets d'une dose test de 25 mg d'héroïne administrée par voie intraveineuse). Si l'administration est supervisée, un schéma posologique flexible peut être envisagé. Ainsi le patient peut recevoir 50 mg de REVIA chaque jour de la semaine plus une dose de 100 mg le samedi, ou 100 mg aux deux jours, ou encore 150 mg aux trois jours. Bien que l'administration de doses plus élevées à intervalles plus longs puisse produire un blocage un peu moins prononcé, le patient peut être plus fidèle au traitement si les prises ont lieu toutes les 48 à 72 heures.

Plusieurs des études cliniques publiées dans la documentation médicale ont employé le schéma posologique suivant : 100 mg le lundi, 100 mg le mercredi et 150 mg le vendredi. Il semble que ce schéma posologique ait convenu à plusieurs patients sous naltrexone et qu'il leur ait permis de conserver leur état d'abstinence.

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

On recommande l'administration d'une dose de 50 mg une fois par jour.

Les études contrôlées par placebo qui ont montré l'efficacité de REVIA comme traitement d'appoint de l'alcoolisme ont utilisé un schéma posologique de 50 mg de REVIA 1 fois par jour pendant 12 semaines tout au plus. Ces essais n'ont pas évalué d'autres schémas posologiques ni d'autres durées de traitement.

Sont candidats au traitement par REVIA les patients qui :

- consentent à prendre un médicament pour les aider à surmonter leur dépendance à l'alcool;
- n'ont pas pris d'opioïdes depuis 7 à 10 jours;
- ne souffrent pas de troubles hépatiques ou rénaux graves ou évolutifs (les lignes directrices typiques suggèrent que les résultats des tests hépatiques ne devraient pas dépasser 3 fois la limite supérieure de la normale et que le taux de bilirubine devrait être normal);
- ne sont pas allergiques à REVIA et ne présentent aucune contre-indication.

Pour plus amples renseignements, se reporter aux sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS.

L'emploi de REVIA doit faire partie d'un programme de traitement global de la dépendance à l'alcool. Les facteurs associés à l'obtention de bons résultats comprennent : une prise en charge appropriée des affections comorbides, la fréquentation de groupes de soutien communautaires, la fidélité au traitement pharmacologique. On recommande, pour obtenir les meilleurs résultats possibles, de faire appel à des techniques visant à favoriser le respect du traitement dans toutes ses modalités, mais surtout du traitement pharmacologique.

L'efficacité de REVIA au-delà de 12 semaines de traitement n'a pas été établie.

## TEST DE PROVOCATION AU NARCAN®

Le test de provocation au NARCAN® **ne doit pas** être effectué chez les patients qui présentent des signes ou ont des symptômes cliniques de sevrage d'opioïdes ni chez ceux dont l'urine contient des opioïdes. Le test de provocation au NARCAN® peut être effectué par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Voie intraveineuse : Injecter 0,5 mL (0,2 mg) de NARCAN® (0,4 mg/mL). Observer pendant 30 secondes si le patient présente des signes ou symptômes de sevrage. S'il n'y a aucun signe de sevrage, injecter 1,5 mL (0,6 mg) supplémentaire de NARCAN® et observer le patient pendant 20 minutes additionnelles.

Voie sous-cutanée : Administrer 2 mL (0,8 mg) de NARCAN® (0,4 mg/mL). Observer pendant 20 minutes si le patient présente des signes ou symptômes de sevrage.

Remarque : Certains patients, en particulier ceux qui souffrent de dépendance aux opioïdes, peuvent répondre à de plus faibles doses de NARCAN®. Dans certains cas, une réponse diagnostique a été obtenue avec l'administration intraveineuse de 0,25 mL (0,1 mg) de NARCAN® (0,4 mg/mL).

Interprétation du test : Observer les signes vitaux et surveiller si le patient présente des signes ou symptômes de sevrage, par exemple (liste non exhaustive) : nausées, vomissements, dysphorie, bâillements, sudation, larmoiement, rhinorrhée, congestion nasale, état de manque, manque d'appétit, crampes abdominales, sentiment de peur, érythème cutané, perturbation de la structure du sommeil, bougeotte, inconfort, trouble de la concentration, fluctuations cognitives, douleurs ou crampes musculaires, mydriase, horripilation, fièvre, variation de la tension artérielle, du pouls ou de la température, anxiété, dépression, irritabilité, dorsalgie, douleurs osseuses ou articulaires, tremblements, sensation d'insectes rampant sous la peau ou fasciculations. Si des signes ou symptômes de sevrage se manifestent, cela signifie que le test est positif; aucune autre dose de NARCAN® ne doit être administrée.

**Mise en garde** : Le traitement par REVIA *ne doit pas* être amorcé si le test de provocation au NARCAN® est positif. Refaire le test après 24 heures (voir Test de confirmation). Si le résultat est négatif, le traitement par REVIA peut débuter s'il n'y a pas d'autres contre-indications. En cas de doute quant aux résultats du test, suspendre l'administration de REVIA et répéter le test 24 heures plus tard (voir Test de confirmation).

Test de confirmation (au besoin) : Injecter 4 mL (1,6 mg) de NARCAN® (0,4 mg/mL) par voie intraveineuse et surveiller de nouveau le patient pour voir s'il présente des signes ou symptômes de sevrage. Si aucun signe ou symptôme n'est observé, REVIA peut être administré au patient.

**En présence de signes ou symptômes de sevrage, suspendre l'administration de REVIA jusqu'à ce qu'un nouveau test au NARCAN® indique que le patient ne court plus de risque.**



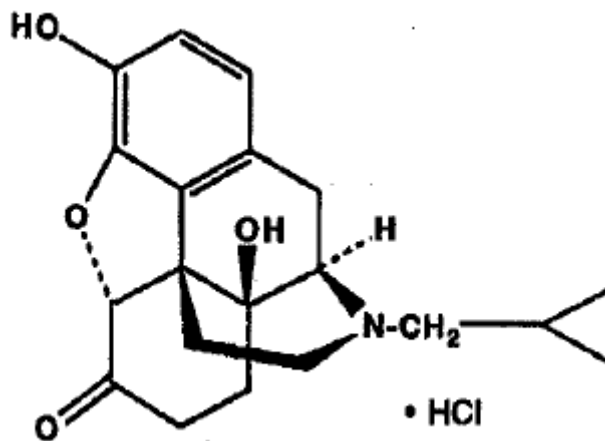
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de naltrexone

Dénomination systématique : 1) Morphinan-6-one,17-(cyclopropylmethyl)-4,5-époxy-3,14-dihydroxy,(5 $\alpha$ )-  
2) (5 $\alpha$ )-17-(Cyclopropylméthyl)-4,5-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 377,87

Description : Le chlorhydrate de naltrexone est un composé cristallin blanc hautement soluble dans l'eau (jusqu'à environ 100 mg/mL).

pKa<sub>1</sub> : 8,73

pKa<sub>2</sub> : 9,89

pH : 5,17 (solution aqueuse à 1 %)

Point de fusion (par ACD) : 270 °C (avec décomposition ensuite)

Coefficient de partage : 1,6 (n-octanol/tampon phosphate 0,1 M à pH = 6,97  $\pm$  0,02)

### Composition

Les comprimés REVIA (chlorhydrate de naltrexone) contiennent 50 mg de chlorhydrate de naltrexone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, crospovidone,

lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et Opadry® jaune pâle YS-1-6378-G.

### **Conservation et stabilité**

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C – 30 °C). Remettre dans un contenant fermé hermétiquement, conformément aux directives de l'USP.

### **PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES**

PrREVIA (chlorhydrate de naltrexone) à 50 mg est offert sous forme de comprimés pelliculés jaune clair, en forme de capsule et biconvexes. Ils portent en creux la marque « REVIA » d'un côté, et de l'autre côté rainuré, le chiffre « 177 ». Flacons de 50 comprimés.

## **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **Feuille de renseignements pour le consommateur**

**REVIA** (comprimés de chlorhydrate de naltrexone à 50 mg)

Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre REVIA. Si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet de ce médicament, adressez-vous simplement à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **MODE d'EMPLOI**

REVIA est un médicament dont l'emploi avec d'autres formes de traitement, comme le *counseling*, a pour but d'aider le patient à surmonter sa dépendance à l'alcool, à l'héroïne, à la méthadone ou à d'autres opiacés semblables entraînant une accoutumance.

### **MODE D'ACTION**

Les opiacés agissent sur certaines parties du cerveau appelées *récepteurs des opiacés*, produisant ainsi une euphorie (*high*), de même que d'autres effets. REVIA est un bloqueur des récepteurs des opiacés. En se liant à ces récepteurs, REVIA bloque l'effet des opiacés ainsi que celui des propres opioïdes de l'organisme. Présents à l'état naturel dans le cerveau, les opioïdes de l'organisme sont des substances qui pourraient jouer un rôle dans l'alcoolisme. On ne sait pas exactement comment REVIA agit, mais, dans le traitement de l'alcoolisme, REVIA peut aider les patients qui ont cessé de boire à ne pas recommencer immodérément. REVIA n'entraîne pas de dépendance et ne vous rendra pas malade si vous buvez.

### **COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT**

La dose quotidienne recommandée dans le traitement de l'alcoolisme est de 50 mg. Si vous prenez ce médicament pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, vous devez d'abord avoir cessé de prendre des opiacés depuis au moins 7 à 10 jours. Avant que vous ne commenciez le traitement, votre médecin vous fera passer un test pour vérifier s'il reste des traces d'opioïdes dans votre organisme. Vous recevrez ensuite une dose de 25 mg, puis un comprimé (50 mg) par jour, à moins qu'il ne soit plus pratique que vous preniez deux comprimés (100 mg) le lundi et le mercredi, et trois comprimés (150 mg) le vendredi. Votre médecin vous indiquera quelle est la posologie qui vous convient le mieux.

### **QUE FAIRE SI VOUS OUBLIEZ UNE DOSE?**

Il est important de prendre REVIA régulièrement, car l'efficacité de ce médicament contre l'alcool et les opiacés ne durera qu'à condition que vous continuiez à prendre vos comprimés.

L'oubli d'une dose n'aura pas de conséquence à long terme, car l'effet de REVIA dure jusqu'à deux jours. Cependant, le cas échéant, prenez le comprimé oublié dès que possible, sans toutefois doubler la dose. Ne dépassez d'ailleurs jamais la dose prescrite.

Si vous cessez de prendre REVIA et que vous recommencez à faire usage d'opiacés ou d'alcool, vous risquez de faire une rechute et de redevenir dépendant de ces substances.

Si vous avez recommencé à prendre des opiacés, vous ne devez pas prendre REVIA avant d'avoir consulté votre médecin, afin que celui-ci puisse vérifier si votre organisme contient encore des traces d'opiacés.

Si vous prenez REVIA tout de suite après avoir pris des opiacés, vous éprouverez des symptômes de sevrage (p. ex. nausées, vomissements, tremblements, transpiration et anxiété) qui pourraient être intenses.

## **DURÉE DU TRAITEMENT**

Prenez REVIA pendant toute la durée prescrite par votre médecin, qui peut être, par exemple, de trois mois ou plus. Comme REVIA ne produit pas de sensation d'euphorie, vous ne courrez aucun risque de dépendance avec ce médicament.

## **QUE SE PASSE-T-IL SI ON BOIT DE L'ALCOOL PENDANT LE TRAITEMENT?**

Vous ne devriez pas ressentir d'effet déplaisant si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par REVIA, mais votre taux d'alcool sanguin augmentera quand même, ce qui entraînera une diminution de vos facultés physiques et mentales.

## **MISES EN GARDE**

Ne prenez pas d'opiacés (y compris la méthadone ou le LAAM [*lévo- $\alpha$ -acétylméthadol*]) dans l'espoir de court-circuiter les effets bloquants de REVIA<sup>MD</sup>, sans quoi vous risquez d'avoir de graves problèmes. En effet, la prise de doses élevées d'opiacés peut entraîner des troubles respiratoires, voire la mort.

**Ne partagez pas vos comprimés avec quiconque**, surtout si vous savez que ces personnes sont dépendantes des opiacés, car un syndrome de sevrage pourrait survenir brusquement. Les signes et symptômes de sevrage (p. ex. nausées, vomissements, tremblements, transpiration et anxiété), qui peuvent être graves, sont susceptibles d'apparaître en moins de cinq minutes. Si tel est le cas, appelez un médecin.

Vous ne devriez pas prendre REVIA si vous êtes allergique à ce produit ou si vous souffrez d'hépatite aiguë ou d'insuffisance hépatique. Quoi qu'il en soit, votre médecin discutera de ces questions avec vous lorsque l'éventualité d'un traitement par REVIA sera abordée la première fois.

Étant donné que REVIA est métabolisé par le foie, vous devrez subir un prélèvement sanguin avant le début du traitement, puis d'autres à divers moments par la suite. Ces prélèvements serviront à vérifier si votre foie fonctionne comme il faut.

Ne consommez pas d'alcool pendant le traitement par REVIA, car cela pourrait causer des lésions à votre foie. Cessez immédiatement de prendre REVIA et consultez votre médecin le plus

tôt possible si vous éprouvez une douleur abdominale qui ne disparaît pas au bout de quelques jours, si vous avez des selles blanches ou des urines foncées, ou encore si vos yeux se mettent à jaunir.

Mentionnez à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, car on ne connaît pas les effets que peut avoir REVIA sur le bébé.

Si vous éprouvez une sensation inhabituelle ou si vous ne vous sentez pas bien après avoir commencé à prendre REVIA, faites-en part à votre médecin.

Certains médicaments sont susceptibles de contenir des opiacés, par exemple certains antitussifs, antidiarrhéiques (comme le kaolin avec morphine) ou analgésiques. REVIA peut bloquer l'effet de ces médicaments. Si vous êtes malade et que vous devez suivre un traitement, assurez-vous de mentionner au médecin ou au pharmacien que vous prenez REVIA. Ils vous recommanderont alors un médicament efficace.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage accidentel, rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche ou informez-en votre médecin immédiatement, même si vous ne vous sentez pas malade.

## **CONSERVATION DE CE MÉDICAMENT**

Rangez vos comprimés en lieu sûr, hors de la portée des enfants, car ce médicament pourrait leur nuire.

Si votre médecin met fin à votre traitement, retournez vos comprimés inutilisés à la pharmacie.

## **PHARMACOLOGIE**

L'antagoniste des opioïdes REVIA (chlorhydrate de naltrexone) est un congénère synthétique de l'oxymorphone dont la structure diffère de celle de cette dernière par le fait que le groupement méthyle sur l'atome d'azote est remplacé par un groupement cyclopropylméthyle. La naltrexone est également apparentée à la naloxone ou *N*-allylnoroxymorphone (NARCAN®), un puissant antagoniste des opioïdes et, techniquement, elle est un dérivé de la thébaïne. Elle ne possède cependant pas de propriétés agonistes.

Il a été montré que la naltrexone, administrée par voie orale, est un antagoniste puissant, efficace et sûr, inhibant toute une série de réponses à l'administration d'opioïdes chez les rongeurs.

Par voie orale, la naltrexone s'est avérée 16 fois plus puissante que la naloxone pour prévenir la réaction de Straub induite par l'étonitazène chez la souris femelle, mais ce facteur d'augmentation n'a été que de 1,6 par voie sous-cutanée. Chez les souris mâles, les valeurs correspondantes étaient de 11 et 1,5, respectivement. La puissance relative plus élevée de la naltrexone orale chez la souris donne à penser que, chez cet animal, la naltrexone est mieux absorbée par voie orale que la naloxone. La naltrexone s'est aussi révélée être un antagoniste puissant des phénomènes suivants :

1. réaction de Straub induite par l'oxycodone chez la souris (po);
2. blocage, par l'oxycodone, des contorsions induites par la phénylquinone chez la souris (po);
3. catalepsie induite par la morphine chez le rat (po, sc);
4. abolition du réflexe de redressement induite par l'oxymorphone chez le rat (sc, iv).

La naltrexone a inhibé de manière compétitive la liaison de la <sup>3</sup>H-naloxone et de la <sup>3</sup>H-dihydromorphine aux récepteurs membranaires  $\mu$  de cerveaux de rats et s'est avérée avoir une affinité 5 fois plus puissante pour ces récepteurs que celle de la naloxone.

La naltrexone n'a pas d'action antagoniste sélective contre les contorsions induites par la phénylquinone chez la souris (po, sc). Les effets inhibiteurs de la naltrexone dans ce test ne sont observés qu'à des doses voisines des niveaux toxiques, ce qui suggère qu'ils ne sont pas dus à l'analgésie. La naltrexone n'a pas d'activité analgésique chez le rat et s'est avérée pratiquement inactive dans le test de contorsions induites par la phénylquinone chez cet animal.

Administrée par injection périmébrale, la naltrexone a eu, sur le nerf sciatique du rat, un effet anesthésique de puissance équivalent à 1,4 fois celle de la naloxone et à 0,27 fois celle de la lidocaïne. Dans une étude sur les effets comportementaux et autonomes et sur la toxicité aiguë de la naltrexone administrée par voie orale chez la souris et le rat, le niveau de toxicité de la naltrexone s'est avéré peu élevé. La naltrexone n'a causé que de l'ataxie et une perte du réflexe de Preyer chez la souris, mais aucun effet comportemental chez le rat, jusqu'à concurrence de 324 mg/kg inclusivement.

Les études précliniques ont montré l'existence d'interactions entre l'alcool et l'activité des récepteurs opioïdes. La morphine supprime les effets du sevrage alcoolique chez la souris et l'alcool supprime les effets du sevrage de morphine chez le rat, ce qui indique qu'il existe une tolérance pharmacologique croisée. En outre, il a été montré que les antagonistes des opioïdes (p. ex. la naloxone) bloquent certains des effets de l'alcool, y compris les symptômes comportementaux résultant du sevrage alcoolique chez la souris et le rat. La naloxone bloque également l'augmentation de l'activité motrice induite par l'alcool chez la souris.

Les données précliniques suggèrent que les antagonistes des opiacés peuvent diminuer la consommation d'alcool. Par exemple, les rats boivent davantage s'ils reçoivent un choc qu'ils ne peuvent éviter, mais non s'ils peuvent s'en échapper. Or par comparaison avec ce que l'on observe chez les rats sous placebo, l'injection de naltrexone entraîne une diminution de la consommation d'alcool chez les rats soumis à des chocs inévitables.

Volpicelli (1987) et Volpicelli et collab. (1986) ont étudié un modèle de consommation d'alcool chez le rat, basé sur l'observation que la consommation d'alcool fait souvent suite à un événement sur lequel on n'a aucun pouvoir. Cet auteur fait référence aux études menées chez l'être humain, qui étayaient le concept selon lequel la consommation d'alcool augmente après la survenue d'un événement, mais non pendant l'événement comme tel. Ainsi la consommation a-t-elle augmenté chez les rats buveurs après que ceux-ci eurent reçu un choc inévitable. En effet, la hausse importante de la consommation d'alcool n'a pas eu lieu les jours où des chocs inévitables ont été administrés, mais plutôt le lendemain. L'administration sous-cutanée de 10 mg/kg de

naltrexone a aboli la consommation d'alcool consécutive aux chocs, ce qui n'a pas été le cas chez les rats sous placebo, dont la consommation a augmenté après l'administration des chocs.

Les effets de la naltrexone et de la naloxone sur la capacité d'entraîner des rats à consommer de l'alcool en concentrations diverses ont été étudiés. Des rats Sprague-Dawley ont reçu soit de la naltrexone, soit de la naloxone, administrées par voie intrapéritonéale 15 minutes avant d'avoir accès, pendant 30 minutes, à de l'alcool mis à leur disposition pour consommation. La naltrexone et la naloxone ont toutes deux produit une diminution dose-dépendante de la consommation volontaire d'une solution d'alcool à 20 % p/v ( $p < 0,01$ ).

Cet effet de la naltrexone, à savoir la diminution de la consommation d'alcool, a également été mis en évidence chez le singe rhésus. Huit singes rhésus n'ayant jamais reçu de médicament ont été entraînés à s'administrer eux-mêmes au moins 1,0 g/kg/jour d'alcool par voie intraveineuse pendant une session quotidienne de 4 heures. Les animaux ont reçu soit une solution saline, soit 1, 3 ou 5 mg/kg de naltrexone par voie intramusculaire 30 minutes avant chaque session quotidienne. Les périodes de prétraitement par la solution saline, d'une durée de 10 jours, ont alterné avec le traitement par la naltrexone, d'une durée de 15 jours. La naltrexone a produit une diminution dose-dépendante de l'auto-administration d'alcool. Selon Altshuler et collab. (1980), le blocage des récepteurs des opioïdes par la naltrexone est responsable de l'atténuation des effets renforçateurs de l'alcool.

La naltrexone a également produit une diminution de la consommation d'alcool dans un autre modèle expérimental chez le singe rhésus. Des singes ont été entraînés à boire une solution d'alcool dans des conditions expérimentales où ils avaient libre accès à de l'eau et à de l'alcool à volonté. L'effet de la naltrexone administrée par voie intramusculaire a été étudié a) durant la période où les singes avaient accès à volonté à l'alcool et b) après une période d'abstinence imposée de 2 jours sans alcool. Par comparaison avec le placebo, la naltrexone a entraîné une diminution significative de la consommation volontaire d'alcool durant les deux périodes, soit pendant l'accès à volonté et après les 2 jours d'abstinence. Cet effet était sélectif, car la naltrexone n'a pas modifié grandement la consommation d'eau.

La pharmacocinétique, la distribution tissulaire et le métabolisme de la naltrexone ont été étudiés chez le lapin mâle blanc de Nouvelle-Zélande. Après l'administration d'un bolus intraveineux, la demi-vie plasmatique de la naltrexone, évaluée entre 30 minutes et 3 heures, s'est chiffrée à  $55 \pm 5$  minutes à la dose de 1 mg/kg de chlorhydrate de naltrexone, et à  $53 \pm 3$  minutes à la dose de 5 mg/kg. Dans le sperme, la concentration de médicament a atteint sa valeur maximale entre 15 et 30 minutes après l'injection. Après 120 minutes, le rapport de la concentration dans le sperme à la concentration plasmatique était de 14 pour la dose de 1 mg/kg et de 11 pour la dose de 5 mg/kg. Au bout de 3 minutes après l'injection, 95 % du médicament avait quitté le plasma. Après 5 minutes, les taux de produit conjugué dépassaient les taux plasmatiques de médicament libre, ce qui suggère que le médicament est glucuroconjugué rapidement. Au bout de 90 minutes après l'injection, la plupart des tissus présentaient des taux de naltrexone et de  $6\beta$ -naltrexol supérieurs aux concentrations plasmatiques concomitantes. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les glandes sous-maxillaires. Des quantités relativement élevées de  $6\beta$ -naltrexol ont été observées dans le cerveau, le tissu adipeux, la rate, le cœur, les testicules, les reins et l'urine. Le principal métabolite urinaire était le glucuroconjugué de la naltrexone. Le  $6\beta$ -naltrexol et la naltrexone *N*-désalkylée, les métabolites mineurs.

La cinétique sérique d'une dose intraveineuse de 5 mg/kg de naltrexone a été étudiée chez le chien. Les échantillons sériques ont été obtenus 2 minutes à 2 heures après l'injection et la concentration du médicament a été mesurée par dosage radio-immunologique. Les taux sériques de naltrexone ont chuté rapidement; la demi-vie sérique mesurée durant la phase d'élimination s'est élevée à  $85,1 \pm 9,0$  minutes (moyenne  $\pm$  ÉT).

Le report des concentrations plasmatiques de naltrexone en fonction du temps, pour deux doses intraveineuses chez le singe, ne montre pas que la cinétique soit dose-dépendante. Une clairance corporelle totale de 51 à 55 mL/min/kg a été observée chez deux chiens. L'urine (0 – 24 h) contenait 36 % de la dose sous forme de conjugués de la naltrexone et moins de 1 % de naltrexone intacte. Le report des concentrations plasmatiques de naltrexone en fonction du temps, chez six singes ayant reçu le produit par voie intraveineuse, a donné une demi-vie terminale de 7,8 heures et une clairance corporelle totale de 64 mL/min/kg. Le fait que la clairance corporelle totale était plus élevée que le débit sanguin hépatique chez le chien et le singe suggère, comme d'ailleurs l'extrêmement faible excrétion rénale de la naltrexone, qu'en sus des voies hépatique et rénale, d'autres voies d'élimination concourent à l'excrétion de la naltrexone.

Chez le lapin, le singe et le rat, la naltrexone est réduite principalement en  $\beta$ -naltrexol. Chez le singe, l'administration quotidienne chronique d'une dose orale de naltrexone de 12 mg/kg s'est ensuivie d'une excrétion très faible de  $\beta$ -naltrexol. En outre, les femelles ont excrété plus de deux fois plus de base totale que les mâles. Représentant 80 % de la base totale récupérée au bout de 24 heures, la naltrexone conjuguée a été le principal métabolite urinaire observé chez des lapins ayant reçu une dose intrapéritonéale de 30 mg/kg pendant 4 jours. Chez des rats recevant 100 mg/kg par voie orale, moins de 1 % de la dose administrée s'est retrouvée dans l'urine de 24 heures, ce qui indique que même s'il y a production de  $\beta$ -naltrexol, comme métabolite urinaire, d'autres voies d'élimination doivent exister. Ainsi, chez l'homme et le singe, le métabolite prédominant et persistant dans l'urine est le  $\beta$ -naltrexol.

Le taux de liaison de la ( $^{15},^{16}\text{-}^3\text{H}_2$ ) naltrexone aux protéines plasmatiques est indépendant de la concentration dans l'intervalle de 1 à 500 ng/mL chez le chien et dans l'intervalle de 0,1 à 500 ng/mL chez l'homme, le singe, le cobaye, le rat et la souris. De 20 % chez le rat, le taux de liaison aux protéines plasmatiques va à 26 % chez le beagle et le chien bâtard. Ces valeurs cadrent avec le grand volume de distribution apparent observé chez le chien. La détermination des taux tissulaires de radioactivité chez la souris 1, 5 et 15 minutes après l'administration intraveineuse de ( $^8\text{-}^3\text{H}_1$ )naltrexone montre que la naltrexone passe rapidement du plasma aux tissus, moins de 4 % de la dose étant présents dans le plasma 1 minute après l'injection.

L'élimination de la radioactivité après l'administration intraveineuse de ( $^{15},^{16}\text{-}^3\text{H}_2$ )naltrexone a été étudiée chez le rat et le cobaye. En moyenne, 42 % de la dose a été éliminée dans l'urine et 55 % dans les fèces. La mesure de la radioactivité dans les *excreta* d'un rat ayant reçu le produit par voie intramusculaire a donné des résultats semblables. Des cobayes ayant reçu 1 mg/kg i.v. ont excrété seulement 14 % de la dose dans les fèces et 84 % dans l'urine. Des résultats semblables ont été obtenus chez des cobayes ayant reçu le produit par voie intramusculaire. Dans les *excreta* du cobaye, 64 % de la dose, en moyenne, correspondait à la naltrexone et à ses conjugués, 19 % au  $\beta$ -naltrexol et à ses conjugués et 2 % à l' $\alpha$ -naltrexol et à ses conjugués. Dans l'urine, la radioactivité correspondant à l' $\alpha$ -naltrexol et à la naltrexone était présente



principalement sous forme de conjugués, tandis que le  $\beta$ -naltrexol était principalement non conjugué. Dans les fèces, la radioactivité correspondait principalement à la naltrexone non conjuguée et au  $\beta$ -naltrexol.

Chez le rat Wistar mâle, les concentrations maximales dans le cerveau et le plasma ont été atteintes 0,5 heure après l'injection sous-cutanée de (15,16- $^3\text{H}_2$ ) naltrexone (10 mg/kg). Dans le cerveau, les taux de naltrexone sont demeurés élevés entre 2 et 24 heures après l'administration, mais c'est à peine s'ils étaient décelables après 48 heures. La demi-vie de la naltrexone dans le cerveau et le plasma s'est élevée respectivement à environ 8,0 et 11,4 heures. Le rapport  $[\text{Naltrexone}]_{\text{cerveau}}/[\text{Naltrexone}]_{\text{plasma}}$  était plus élevé lors des premières mesures (0,5 à 1 h) que lors des autres, effectuées plus tard. *In vitro*, le taux de liaison de la naltrexone aux protéines plasmatiques du rat, en concentrations de 1 à 10  $\mu\text{g/mL}$  se situe entre 41 % et 59 %. Le  $6\beta$ -naltrexol a été décelé en très petites quantités dans le cerveau, mais non dans le plasma. En plus de la 7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinone et de la 7,8-dihydro-14-hydroxynormorphine, trois autres métabolites de la naltrexone auraient été présents dans le cerveau, selon des preuves provisoires. Ces métabolites étaient aussi présents dans le plasma en sus de la naltrexone libre et de la naltrexone conjuguée et de ses métabolites *N*-désalkylés.

### TOXICOLOGIE

Les tableaux ci-après présentent les résultats des études de toxicologie sur la naltrexone sous forme de paramètres mesurés et d'observations.

Toxicité aiguë	Dose (mg/kg)	Observations liées au médicament DL <sub>50</sub> (mg/kg)			
		p.o.	s.c.	i.v.	i.p.
Espèce					
Souris	Diverses	1100	570	95, 180*	332
Rat	Diverses	1450	1930	117	—
Cobaye	Diverses	1490	301	—	—
Chien	Diverses	> 130	200	117	—

\* Deux tests

La cause des décès, dans les études sur la toxicité aiguë chez la souris, le rat et le chien, était la survenue de convulsions tonico-cloniques et/ou d'insuffisance respiratoire.

Espèce	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Observations
<b>Études sur la toxicité subchronique</b>			
Rat	90 jours	35, 70, 560 po	Absence d'effet important.
Rat	30 jours	3, 15, 300 sc	Absence d'effet important.
Chien	90 jours	20, 40, 100 po	Vomissements à 100 mg/kg/jour; aucun autre effet important.
Chien	3 semaines	0,8, 4, 20 iv	Vomissements, salivation, miction et autres signes; diminution du poids des surrénales chez les femelles.
Chien	28 jours	2, 10, 50 sc	Vomissements, salivation, légers tremblements et faiblesse musculaire à 50 mg/kg/jour; aucun autre effet important.
<b>Études sur la toxicité chronique</b>			
Singe	1 an	1, 5, 10, 20 po	Absence d'effet important.
<b>Études sur le pouvoir carcinogène</b>			
Souris	24 mois	30, 100 po	Absence d'effet important.
Rat	24 mois	30, 100 po	Absence d'effet important.

Une légère augmentation du nombre de mésothéliomes chez les mâles et des tumeurs d'origine vasculaire chez les deux sexes ont été observées lors d'une étude sur le pouvoir carcinogène d'une durée de 2 ans menée chez le rat. Le nombre de tumeurs cadrait avec la fréquence observée dans les groupes témoins historiques, sauf en ce qui a trait aux tumeurs vasculaires chez les femelles, dont la fréquence, de 4 %, dépassait le maximum historique, de 2 %.

Pouvoir mutagène : Au total, 22 tests distincts ont été effectués avec des systèmes bactériens, mammaliens et des cultures tissulaires. Tous les tests ont donné des résultats négatifs, exception faite du test de mutation létale récessive chez la drosophile et des tests de réparation non spécifique de l'ADN chez *E. coli*, qui ont donné des résultats faiblement positifs. La portée de ces observations n'est pas connue.

Études sur la reproduction : REVIA (chlorhydrate de naltrexone), a-t-on montré, possède des effets embryocides et fœtotoxiques chez le rat et le lapin, lorsqu'il est administré à des doses respectivement 30 et 60 fois plus élevées que la dose utilisée chez l'être humain.

## RÉFÉRENCES

1. Altshuler HL, Phillips PE, Feinhandler DA. Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sci.* 1980; 26: 679-88.
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): 762-70.
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) 1391-9.
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): 274-82.
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 levo-alpha-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: 839-47.

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 electrocardiogram. *Probl Drug Depend* 1975: 822-7.
16. Brennemann W, Stitz B, van Ahlen H, Brensing KA, Klingmüller 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: 860-3.
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): 269-72.
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: 813-24.
21. Chiang CN, Hollister LE, Kishimoto A, Barnett G. Kinetics of a sustained-release preparation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984; 36(5): 704-8.
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): 413-33.
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: 1739-42.

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: 525-31.
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: 191-7.
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): 2868-71.
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): 951-6.
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 Chem 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: 367-76.
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: 469-71.
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): 734-7.
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: 3501-6.
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: 214-7.

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: 540-5.
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, Ellingboe 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): 157-60.
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: 64-8.
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: 881-7.
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 <sup>3</sup>H-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): 667-78.
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. Schecter 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 hipotalamica 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, Wheilihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H. Naltrexone induced alterations in human ethanol intoxication. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1463-7.
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): 841-7.
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: 876-80.
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: 129-31.