



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable

B/1 plaquette thermoformée de 28 comprimés (CIP : 34009 398 972 1 9)

Laboratoire BRISTOL - MYERS SQUIBB

DCI	Chlorhydrate de naltrexone
Code ATC (2013)	N07BB04 (médicament utilisé dans la dépendance alcoolique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 19 septembre 1996 (procédure nationale) Dernier rectificatif : 23/05/14 (modifications de RCP en Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Listes I

Classement ATC	2013 N N07 N07B N07BB N07BB04	Système nerveux Autres médicaments du système nerveux Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique Naltrexone
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité REVIA réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15 mai 2010 (JO du 13 octobre 2010).

La Commission de la transparence a émis, en date du 27 janvier 2010, un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de la spécialité REVIA dans l'indication de l'AMM avec un Service Médical Rendu (SMR) important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une méta-analyse Cochrane publiée en 2011¹ comparant notamment l'efficacité et la tolérance de la naltrexone versus placebo et versus acamprosate (AOTAL) chez des patients alcoolo-dépendants. Les critères principaux d'efficacité étaient :

- le retour à une consommation excessive d'alcool,
- le retour à une absence complète de consommation d'alcool,
- le nombre de jours avec consommation d'alcool.

Cette méta-analyse confirme l'efficacité de la naltrexone vs placebo. En revanche, il n'a pas été observé de différence d'efficacité vers acamprosate.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20 novembre 2006 au 19 novembre 2012) qui ne montrent pas de nouveau signal.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf Annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), REVIA a fait l'objet de 119 494 prescriptions, principalement dans le traitement des troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool (66%), et dans le sevrage d'alcool (22%). Ces prescriptions sont effectuées essentiellement par les médecins généralistes (76%) et des psychiatres (24%), à la posologie de un comprimé par jour.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'alcool-dépendance et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 27 janvier 2010, la place de REVIA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Rösner S, Hackl-Herrwerth A, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD001867

² National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 115. Issue date : February 2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 27 janvier 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'alcool-dépendance est une pathologie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient. En effet, la consommation abusive d'alcool a été identifiée comme un facteur de risque important de maladies chroniques (principalement cancers, maladies cardiovasculaires, cirrhose du foie) et de comportements à risques.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REVIA reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe : Tableau récapitulatif des rectificatifs d'AMM de REVIA depuis le 27 janvier 2010.

	Version du RCP présentée lors du renouvellement d'inscription en novembre 2009	RCP en vigueur (23/05/2014)
4.1 Indications thérapeutiques	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.	Traitement de soutien adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique
4.2 Posologie et mode d'administration	<u>Posologie</u> La naltrexone n'est pas un traitement de la période de sevrage. Le traitement par la naltrexone ne peut être institué qu'après la phase de sevrage alcoolique, et doit être associé à la prise en charge psychologique. Ce traitement est adapté aux patients souffrant d'une alcoolo-dépendance psychique. La posologie est d'un comprimé à 50 mg par jour par voie orale. La durée du traitement est de 3 mois en l'absence de donnée clinique pour des durées supérieures. Lors des essais cliniques, son efficacité a été montrée chez des patients présentant une alcoolo-dépendance psychique, sans autre dépendance associée (sauf nicotinique) ni comorbidité psychiatrique telle que psychose, démence, dépression sévère.	<u>Posologie</u> La posologie de naltrexone recommandée chez l'adulte est d'un comprimé de 50 mg par jour par voie orale. La naltrexone n'est pas un traitement de la période de sevrage. Le traitement par la naltrexone ne peut être institué qu'après la phase de sevrage alcoolique, et doit être associé à la prise en charge psychologique. Ce traitement est adapté aux patients souffrant d'une alcoolo-dépendance psychique. La posologie est d'un comprimé à 50 mg par jour par voie orale. Les patients susceptibles de consommer des opiacés, qu'ils soient ou non dépendants aux opiacés, doivent subir un test à la naloxone (voir rubrique 4.4), à moins que l'absence de prise d'opiacés au cours des 7 à 10 jours précédant l'instauration du traitement par naltrexone ait pu être établie. La durée du traitement est de 3 mois en l'absence de donnée clinique pour des durées supérieures. Lors des essais cliniques, son efficacité a été montrée chez des patients présentant une alcoolo-dépendance psychique, sans autre dépendance associée (sauf nicotinique) ni comorbidité psychiatrique telle que psychose, démence, dépression sévère. <u>Population pédiatrique</u> REVIA[®] n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, en l'absence de données cliniques. La sécurité d'emploi n'est pas établie dans cette population. <u>Sujets âgés</u> Les données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la naltrexone chez le sujet âgé dans cette indication sont insuffisantes. Par conséquent, l'utilisation de la naltrexone dans cette population n'est pas recommandée.

4.3 Contre-indications	Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé dans les cas suivants: - hypersensibilité à la naltrexone, - insuffisance hépato-cellulaire sévère ou hépatite aiguë, - sujets en état de dépendance aux opiacés en raison du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage aigu (voir rubrique 4.4), - présence de symptômes de sevrage aux opiacés, de réaction de sevrage à l'injection de naloxone et/ou d'opiacés dans les urines, - en association avec la méthadone (voir rubrique 4.5), - sujet âgé de plus de 60 ans en l'absence d'étude spécifique. Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS être utilisé dans les cas suivants: - association avec les opiacés (cf. Mises en garde et Interactions avec d'autres médicaments), - allaitement	Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé dans les cas suivants: - hypersensibilité à la naltrexone ou à l'un des excipients, - insuffisance hépato-cellulaire sévère ou hépatite aiguë, insuffisance rénale sévère, - sujets en état de dépendance aux opiacés en raison du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage aigu (voir rubrique 4.4), patients présentant des présence de symptômes de sevrage aux opiacés, de réaction de sevrage à l'injection de naloxone et/ou d'opiacés dans les urines ou pour lesquels la recherche d'opiacées s'est avérée positive, ou ceux ayant refusé un test à la naloxone, - en association avec les analgésiques morphiniques de palier III, les morphiniques agonistes/antagonistes et les morphiniques en traitement de substitution dont la méthadone (voir rubrique 4.5). sujet âgé de plus de 60 ans en l'absence d'étude spécifique. Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS être utilisé dans les cas suivants: association avec les opiacés (cf. Mises en garde et Interactions avec d'autres médicaments), allaitement
4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi	<u>Mises en garde</u> Chez les sujets en état de dépendance aux opiacés, l'administration de naltrexone peut provoquer un syndrome de sevrage grave, d'installation rapide (5 min) et durable (48 h). Aussi, chez les sujets susceptibles de présenter un état de dépendance aux opiacés, avant la mise en route d'un traitement par naltrexone, la confirmation ou non de cette dépendance devra être réalisée en utilisant le test à la naloxone (antagoniste morphinique de courte durée d'action) et/ou en vérifiant qu'une période de sevrage de 7 à 10 jours a bien été respectée et qu'il n'y a pas de substances morphiniques dans les urines.	<u>Mises en garde spéciales</u> Chez les sujets en état de dépendance aux opiacés, l'administration de naltrexone peut provoquer un syndrome de sevrage grave, d'installation rapide (5 min) et durable (48 h). Aussi, chez les sujets susceptibles de présenter un état de dépendance aux opiacés, avant la mise en route d'un traitement par la naltrexone, la confirmation ou non de cette dépendance devra être réalisée en utilisant le test à la naloxone (antagoniste morphinique de courte durée d'action) ne doit être effectuée : qu'après et/ou en vérifiant qu'une période de sevrage suffisante d'arrêt de prise d'opiacés (de l'ordre de 7 à 10 jours a bien été respectée pour les opioïdes et d'au moins 10 jours pour la méthadone) et qu'il n'y a pas de substances morphiniques après vérification de

	L'administration simultanée de naltrexone avec un produit contenant un opiacé devra être évitée, dans la mesure du possible. Au cas où un traitement antalgique par un opiacé s'impose, une dose plus forte d'opiacé pourra être nécessaire pour soulager la douleur. La dépression respiratoire et les autres symptômes en résultant peuvent donc être d'intensité accrue et de durée prolongée. Et d'autres effets peuvent apparaître ; gonflement de la face, démangeaisons, érythème généralisé dû à une libération d'histamine. Dans ce cas, le patient doit être gardé sous surveillance. Le patient sera prévenu qu'une prise massive d'opiacés dans le but de surmonter l'effet de la naltrexone peut entraîner une intoxication aiguë qui engage le pronostic vital. Des états dépressifs et des tentatives de suicide ont été rapportées chez quelques sujets recevant la naltrexone ou le placebo dans les études contrôlées	l'absence d'élimination d'opiacés dans les urines du malade. Dans ces conditions, un test à la naloxone, antagoniste morphinique de courte durée d'action, est recommandé pour confirmer la non-dépendance aux opiacés (voir rubrique 5.1) ; un syndrome de sevrage induit par la naloxone sera de plus courte durée qu'un syndrome de sevrage induit par la naltrexone. Le test à la naloxone ne doit pas être réalisé chez les patients présentant des signes visibles de syndrome de sevrage ou en cas de test urinaire aux opiacées positif. La procédure du test à la naloxone est la suivante : • injection intraveineuse de 0,2 mg de naloxone, • en l'absence de réaction après 2 à 3 minutes, une nouvelle injection de 0,6 mg de naloxone peut être faite, • le patient doit être observé sans interruption pendant 30 minutes pour s'assurer de l'absence de tout signe décelable de syndrome de sevrage. Si des signes de syndrome de sevrage sont observés, la thérapie par naltrexone ne doit pas être entreprise. Si le résultat du test à la naloxone est négatif, le traitement peut être initié. Si des doutes persistent concernant la consommation d'opiacés par le patient, le test peut être répété avec une dose de 1,6 mg de naloxone. Si aucune réaction n'apparaît après cette injection, une dose de 25 mg de naltrexone peut être administrée au patient. Au cas où un Si malgré la contre-indication, l'état du patient nécessiterait un traitement antalgique par opiacés s'impose, par exemple analgésie ou anesthésie en situation d'urgence, la une dose plus forte d'opiacé pourra être nécessaire pour soulager la douleur. d'opiacés nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique recherché peut dépasser les doses usuelles. Dans ce cas, la dépression respiratoire et les autres symptômes en résultant peuvent donc être d'intensité accrue et de durée prolongée ainsi que des effets circulatoires peuvent apparaître. Et d'autres effets peuvent apparaître ; gonflement de la face, démangeaisons, érythème généralisé dû à une Des symptômes liés à la libération d'histamine sont également favorisés tels que gonflement du visage, prurit, érythème généralisé, diaphorèse et autres manifestation cutanéomuqueuses. Dans ce cas, le patient doit être gardé sous surveillance étroite en milieu hospitalier. L'administration simultanée de naltrexone avec un produit contenant un opiacé devra être évitée. Les patients sera prévenu doivent être avertis que qu'une prise massive d'opiacés dans le but de surmonter l'effet de la naltrexone peut entraîner une la levée du blocage induit par la naltrexone, au moyen de doses d'opiacés accrues, entraînera un risque d'intoxication aiguë qui engage le pronostic vital aux opiacés à l'arrêt de la naltrexone, potentiellement fatale. Des états dépressifs et des tentatives de suicide ont été rapportés chez quelques
--	--	--

	menées dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance. Bien qu'aucune relation de cause à effet avec la naltrexone n'ait été établie, il apparaît que l'administration de naltrexone ne réduit pas le risque de suicide chez ces patients. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. <u>Précautions d'emploi</u> En raison de la fréquence de l'altération de la fonction hépatique chez les sujets alcoolodépendants, du métabolisme hépatique de la naltrexone, et de modifications des tests hépatiques rapportées sous naltrexone, une surveillance des fonctions hépatiques (notamment transaminases et γGT) doit être exercée, particulièrement en cas d'insuffisance hépatique. La naltrexone ne doit pas être administrée en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère (cf. Contre-indications). De même, en raison de l'élimination rénale de la naltrexone, une surveillance particulière doit être exercée chez l'insuffisant rénal.	sujets recevant la naltrexone ou le placebo dans les études contrôlées menées dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance. Bien qu'aucune relation de cause à effet avec la naltrexone n'ait été établie, il apparaît que l'administration de naltrexone ne réduit pas le risque de suicide chez ces patients. En raison de la présence de Ce médicament contient du lactose. ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, de ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ou de déficit en lactase. <u>Précautions d'emploi</u> En raison de la fréquence de l'altération de la fonction hépatique chez les sujets alcoolodépendants, du métabolisme hépatique de la naltrexone et de modifications cas d'anomalies des tests hépatiques rapportées rapportés chez des patients obèses et âgés recevant des posologies supérieures à celle recommandée (jusqu'à 300 mg/j), une surveillance des fonctions hépatiques (notamment transaminases et γGT) doit être exercée avant l'initiation du traitement et périodiquement durant le traitement, particulièrement en cas d'insuffisance hépatique. La naltrexone ne doit pas être administrée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère (voir rubrique 4.3). De même, en raison de l'élimination de la naltrexone sous forme conjuguée principalement dans les urines, une surveillance particulière doit être exercée chez l'insuffisant rénal.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions		Actuellement, l'expérience clinique et les données expérimentales relatives à l'effet de la naltrexone sur la pharmacocinétique d'autres substances sont limitées. La prudence est de mise en cas d'associations médicamenteuses avec la naltrexone et un suivi particulier doit être instauré. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Des études <i>in vitro</i> ont montré que ni la naltrexone, ni son principal métabolite le 6-β-naltrexol ne sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 chez l'homme. Par conséquent, il est peu probable que la pharmacocinétique de la naltrexone soit affectée par des médicaments inhibant les enzymes du cytochrome P450. A ce jour, aucune interaction entre la naltrexone et la cocaïne n'a été décrite. Les données d'une étude de sécurité d'emploi et la tolérance sur la co-administration de naltrexone et d'acamprosate dans un but non-thérapeutique chez des sujets alcoolodépendants ont montré que la naltrexone augmentait de façon significative les concentrations plasmatiques d'acamprosate.

	Médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Associations contre-indiquées + La méthadone en traitement de substitution Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Associations déconseillées + Opiacés Perte d'activité des opiacés. Nécessité d'augmenter la dose de l'antalgique morphinique sous surveillance attentive (cf. Mises en garde). Associations à prendre en compte + Thioridazine Léthargie et somnolence ont été rapportées après administration de naltrexone et thioridazine	Médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. Associations contre-indiquées + La méthadone Morphiniques en traitement de substitution (méthadone, buprénorphine) Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. + Analgésiques morphiniques de palier III (alfentanil, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, rémifentanyl, sufentanyl) Risque de diminution de l'effet antalgique. + Morphiniques agonistes- antagonistes (buprénorphine, nalbuphine) Risque de diminution de l'effet antalgique et/ou d'apparition d'un syndrome de sevrage. Associations déconseillées + Opiacés Perte d'activité des opiacés. Nécessité d'augmenter la dose de l'antalgique morphinique sous surveillance attentive (cf. Mises en garde). + Analgésiques morphiniques agonistes de palier II (codéine, dihydrocodéine, tramadol) Risque de diminution de l'effet antalgique. + Alcool (boisson ou excipient) Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte + Thioridazine Léthargie et somnolence ont été rapportées après administration de naltrexone et thioridazine + Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.
--	---	--

		+ Barbituriques (phénobarbital, primidone, thiopental) Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. + Benzodiazépines et apparentés Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
4.6 Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> Les données animales sont rassurantes et les données cliniques sont encore insuffisantes. Cependant, le maintien de l'abstinence en cours de grossesse étant primordial, l'utilisation de la naltrexone est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. L'utilisation de la naltrexone chez les patientes alcooliques et traitées par ailleurs au long cours par des opiacés ou en traitement de substitution aux opiacés ou dépendantes aux opiacés, expose à un risque de syndrome de sevrage aigu qui peut avoir des conséquences graves pour la mère et le fœtus (cf rubrique 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi). En cas de prescription d'antalgiques opiacés, la naltrexone devra être interrompue (cf rubrique 4.5 Interactions). <u>Allaitement</u> En l'absence de données, l'utilisation de la naltrexone est déconseillée pendant l'allaitement	<u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la naltrexone pendant la grossesse. Les données provenant d'études animales sont rassurantes ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les données cliniques sont encore insuffisantes pour établir la pertinence clinique. Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Cependant, le maintien de l'abstinence en cours de grossesse étant primordial, l'utilisation de la naltrexone est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La naltrexone ne sera administrée chez la femme enceinte que si, de l'avis du prescripteur, les effets bénéfiques potentiels surpassent les risques éventuels. L'utilisation de la naltrexone chez les patientes alcooliques et traitées par ailleurs au long cours par des opiacés ou en traitement de substitution aux opiacés ou dépendantes aux opiacés, expose à un risque de syndrome de sevrage aigu qui peut avoir des conséquences graves pour la mère et le fœtus (voir rubrique 4.4). En cas de prescription d'antalgiques opiacés, le traitement par naltrexone devra être interrompu (voir rubrique 4.5). <u>Allaitement</u> En l'absence de données, l'utilisation de la naltrexone est déconseillée pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la naltrexone et de son métabolite actif le 6-beta-naltrexol dans le lait maternel n'est pas connu. L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par naltrexone.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention des patients doit être attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et/ou à l'utilisation d'une machine.	En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament, l'attention des patients doit être attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et/ou à l'utilisation d'une machine.
4.8 Effets indésirables	Chez les sujets alcoolo-dépendants, un certain nombre d'effets ont été rapportés, pour lesquels la responsabilité exacte du traitement n'a pas été déterminée. Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement par naltrexone:	Chez les sujets alcoolo-dépendants, un certain nombre d'effets ont été rapportés, pour lesquels la responsabilité exacte du traitement n'a pas été déterminée. Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement par naltrexone:

- nausées et/ou vomissements, céphalées, insomnie, anxiété, nervosité, crampes et douleurs abdominales, asthénie, douleurs articulaires et musculaires,
- et avec une moindre fréquence:
Inappétence, perte de poids, diarrhée, constipation, sensation de soif, irritabilité, tristesse, étourdissement, état vertigineux, rash cutané, éjaculation retardée, baisse de la libido, écoulement nasal, douleur thoracique, hypersudation.

Des modifications des tests hépatiques (transaminases γGt) ont été rapportées.

Un cas de purpura idiopathique thrombopénique réversible a été rapporté.

- ~~nausées et/ou vomissements, céphalées, insomnie, anxiété, nervosité, crampes et douleurs abdominales, asthénie, douleurs articulaires et musculaires,~~
- ~~et avec une moindre fréquence:
Inappétence, perte de poids, diarrhée, constipation, sensation de soif, irritabilité, tristesse, étourdissement, état vertigineux, rash cutané, éjaculation retardée, baisse de la libido, écoulement nasal, douleur thoracique, hypersudation.~~

~~Des modifications des tests hépatiques (transaminases γGt) ont été rapportées.~~

~~Un cas de purpura idiopathique thrombopénique réversible a été rapporté.~~

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avant et pendant le traitement par naltrexone: La fréquence est définie en utilisant la convention suivante: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, <1/10), peu fréquent (> 1/1 000, <1/100), rare (> 1/10 000, <1 000), très rare (<1/10 000).

Système Classe	Organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique		Peu fréquent	Lymphadénopathie
		Rare	Purpura thrombopénique idiopathique
Affections psychiatriques		Très fréquent	Nervosité, anxiété, insomnie
		Fréquent	Irritabilité, troubles affectifs
		Peu fréquent	Hallucination, état confusionnel, dépression, paranoïa, désorientation, cauchemar, agitation, trouble de la libido, rêves anormaux
		Rare	Idée suicidaire, tentative de suicide
Affections du système nerveux		Très fréquent	Céphalée, impatience
		Fréquent	Sensation vertigineuse
		Peu fréquent	Tremblement, somnolence
Affections oculaires		Fréquent	Augmentation de la sécrétion lacrymale
		Peu fréquent	Vision trouble, irritation oculaire, photophobie, gonflement oculaire, douleur oculaire ou asthénopie
Affections cardiaques		Fréquent	Tachycardie, palpitations, modification de

				l'électrocardiogramme
		Affections vasculaires	Peu fréquent	Variations de la pression artérielle, bouffée congestive
		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur thoracique
			Peu fréquent	Congestion nasale, gêne nasale, rhinorrhée, éternuement, douleur oropharyngée, expectoration augmentée, trouble des sinus, dyspnée, dysphonie, toux, bâillement
		Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale, nausée et / ou vomissement
			Fréquent	Diarrhée, constipation
			Peu fréquent	Flatulence, hémorroïdes, ulcères, sécheresse buccale
		Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Trouble du foie, bilirubinémie augmentée, hépatite (Au cours du traitement, une augmentation des transaminases hépatiques peut survenir. Après l'arrêt de REVIA, les transaminases sériques reviennent généralement à des valeurs normales en quelques semaines).
		Affections de la peau et du tissu sous cutanés	Fréquent	Rash
			Peu fréquent	Séborrhée, prurit, acné, alopecie
		Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs articulaires et musculaires Arthralgie et myalgie
			Peu fréquent	Douleur inguinale
			Très rare	Rhabdomyolyse
		Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ejaculation retardée, dysérection
		Affections du rein et	Peu fréquent	Pollakiurie, dysurie

		<table><tr><td>des voies urinaires</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affection de l'oreille et du labyrinthe</td><td>Peu fréquent</td><td>Malaise de l'oreille, douleur auriculaire, acouphènes, vertige</td></tr><tr><td>Infections et infestations</td><td>Peu fréquent</td><td>Herpès buccal, pied d'athlète</td></tr><tr><td>Trouble du métabolisme et de la nutrition</td><td>Fréquent</td><td>Appétit diminué</td></tr><tr><td rowspan="3">Troubles généraux</td><td>Très fréquent</td><td>Asthénie</td></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Soif, énergie accrue, frissons, hyperhidrose</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Appétit augmenté, perte de poids, gain de poids, fièvre, douleur, froideur des extrémités, sensation de chaleur.</td></tr></table> Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.	des voies urinaires			Affection de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Malaise de l'oreille, douleur auriculaire, acouphènes, vertige	Infections et infestations	Peu fréquent	Herpès buccal, pied d'athlète	Trouble du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué	Troubles généraux	Très fréquent	Asthénie	Fréquent	Soif, énergie accrue, frissons, hyperhidrose	Peu fréquent	Appétit augmenté, perte de poids, gain de poids, fièvre, douleur, froideur des extrémités, sensation de chaleur.
des voies urinaires																					
Affection de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Malaise de l'oreille, douleur auriculaire, acouphènes, vertige																			
Infections et infestations	Peu fréquent	Herpès buccal, pied d'athlète																			
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué																			
Troubles généraux	Très fréquent	Asthénie																			
	Fréquent	Soif, énergie accrue, frissons, hyperhidrose																			
	Peu fréquent	Appétit augmenté, perte de poids, gain de poids, fièvre, douleur, froideur des extrémités, sensation de chaleur.																			
4.9 Surdosage	L'administration massive de 800 mg de naltrexone par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'effets indésirables. Aucun cas d'intoxication par surdosage du produit n'a été rapporté. En cas de surdosage, le patient devra être traité de façon symptomatique en milieu hospitalier.	L'expérience de surdosage avec REVIA chez des patients est limitée. L'administration massive de 800 mg de naltrexone par jour pendant sept jours chez des volontaires n'a pas entraîné d'effets indésirables. de manifestation de toxicité. Aucun cas d'intoxication par surdosage du produit n'a été rapporté. Cependant, en cas de surdosage, le patient devra être traité les patients doivent être surveillés et traités de façon symptomatique en milieu hospitalier sous étroit contrôle médical.																			