

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE DE NALOXONE INJECTION

Chlorhydrate de naloxone (sous forme de dihydrate)

0,4 mg/mL

1,0 mg/mL

Norme Oméga

Classe thérapeutique

Antagoniste des opioïdes

Laboratoires Oméga Limitée
11177 Hamon
Montréal, Québec
Canada
H3M 3E4

Date de préparation :
4 septembre 2012

Control # 155300

Chlorhydrate de naloxone injection

0,4 mg/mL, 1,0 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des opioïdes

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de naloxone prévient ou annule les effets des opioïdes, y compris la dépression respiratoire, la sédation et l'hypotension. Il peut aussi annuler les effets psychomimétiques et dysphoriques des agonistes-antagonistes, telle que la pentazocine. Le chlorhydrate de naloxone est un antagoniste des opioïdes, essentiellement pur, qui ne possède pas de propriétés agonistiques ou apparentées à celles de la morphine, ces dernières étant des caractéristiques d'autres antagonistes des opioïdes. La naloxone ne cause pas de dépression respiratoire, d'effets psychomimétiques ou de contraction pupillaire. En l'absence d'opioïdes ou d'effets agonistiques provoqués par d'autres antagonistes des opioïdes, il n'exerce essentiellement aucune activité pharmacologique. La naloxone ne cause pas de tolérance ni de dépendance physique ou psychologique. Lors d'accoutumance aux opioïdes, la naloxone provoque des symptômes de sevrage.

Même si le mécanisme d'action n'est pas entièrement compris, tout porte à croire que la naloxone bloque les effets opioïdes en compétitionnant pour les mêmes sites de liaison du récepteur.

La naloxone est distribuée rapidement dans l'organisme à la suite de son administration parentérale. Le médicament est métabolisé par le foie, principalement par une conjugaison du glucuronide, et excrété dans l'urine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La naloxone est indiquée pour combattre complètement ou en partie la dépression due aux opioïdes, y compris la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes, incluant les opioïdes naturels et synthétiques, le propoxyphène, la méthadone et les analgésiques agonistes-antagonistes tels que la nalbuphine, la pentazocine et le butorphanol. La naloxone

est aussi indiquée pour le diagnostic d'une intoxication aiguë due à un surdosage soupçonné aux opioïdes.

La naloxone est inefficace à combattre la dépression due aux barbituriques, aux tranquillisants ou aux autres anesthésiques ou sédatifs non opioïdes. Elle a été administrée sans danger à des patients ayant reçu des médicaments opioïdes et non opioïdes.

CONTRE-INDICATION

La naloxone est contre-indiquée chez les sujets reconnus pour leur hypersensibilité à ce médicament.

MISES EN GARDE

La naloxone devrait être administrée avec précaution aux personnes connues ou soupçonnées pour leur dépendance physique aux opioïdes, y compris les nourrissons des mères dépendantes. En de tels cas, neutraliser trop subitement et trop complètement les effets des opioïdes peut provoquer un syndrome aigu d'abstinence. La sévérité d'un tel syndrome est en fonction du degré de dépendance physique et de la dose d'antagoniste administrée. En présence d'une dépression respiratoire sévère chez un individu physiquement dépendant, l'antagoniste, lorsque c'est indiqué, devrait être administré avec une extrême prudence et sous surveillance étroite en utilisant une méthode de dosage adéquate et des doses inférieures à celles utilisées habituellement.

On devrait garder sous surveillance continue le patient qui a bien répondu au naloxone et lui administrer des doses répétées de naloxone au besoin, car la durée d'action de certains opioïdes peut dépasser celle de la naloxone.

La naloxone n'est pas efficace pour combattre la dépression due aux médicaments non opioïdes (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**). Des patients qui recevaient à la fois des médicaments opioïdes et non opioïdes y ont réagi sans problème. L'inversion de la dépression respiratoire provoquée par la buprénorphine peut être incomplète. Dans ce cas, une assistance respiratoire mécanique peut être nécessaire.

Grossesse

Des études de reproduction effectuées chez des souris et des rats à des doses 1000 fois supérieures à celles utilisées chez l'humain n'ont révélé aucune évidence de modification de la fertilité ou d'effets nocifs pour le fœtus dus à la naloxone. Cependant, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Puisque les études de reproduction chez l'animal ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, la naloxone devrait donc être utilisée durant la grossesse seulement si absolument nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel. Puisque plusieurs drogues sont excrétées dans le lait maternel, la naloxone devrait donc être administrée avec prudence chez les femmes qui allaitent.

PRÉCAUTIONS

Lorsqu'il est nécessaire de combattre une intoxication aiguë aux opioïdes, en plus d'utiliser la naloxone, il faut recourir à d'autres mesures de réanimation telles que la libération des voies respiratoires, la respiration artificielle, le massage cardiaque et avoir aussi à portée de main des agents vasoconstricteurs.

Plusieurs cas d'hypotension, d'hypertension, de tachycardie ventriculaire et de fibrillation, ainsi que d'œdème pulmonaire ont été documentés. Ces effets se sont produits chez des patients en phase postopératoire ayant des troubles cardiovasculaires préexistants ou en conjonction avec certains médicaments qui auraient pu contribuer aux effets indésirables cardiovasculaires.

La naloxone devrait être administrée avec beaucoup de prudence chez les patients ayant une maladie cardiaque préexistante ou chez les patients ayant reçu des médicaments avec un potentiel cardiotoxique, quoiqu'une relation directe de cause à effet dans ces cas n'a pas été établie. L'évolution clinique devrait être surveillée au moyen d'ECG.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'inversion subite de la dépression due aux opioïdes peut amener des nausées, des vomissements, de la transpiration, de la tachycardie, une augmentation de la pression sanguine et des tremblements. Chez des patients en phase postopératoire, une dose excessive

de naloxone peut résulter en une inversion significative de l'analgésie et de l'excitation. L'utilisation postopératoire de naloxone a été associée avec de l'hypotension, de l'hypertension, de la tachycardie ventriculaire et de la fibrillation, ainsi que de l'œdème pulmonaire (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ADULTE, Dépression postopératoire due aux opioïdes**). Quelques rares cas de crises épileptiques ont été documentés à la suite de l'administration de naloxone quoiqu'une relation de cause à effet n'a pas été établie.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais
1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais
1-866-678-6789
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet™ Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience clinique de surdosage avec la naloxone chez l'humain.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE

On peut administrer le chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. La voie intraveineuse provoque le délai d'action le plus rapide et elle est recommandée dans les situations d'urgence.

Étant donné que la durée d'action de certains opioïdes peut dépasser celle de la naloxone, le patient devrait être gardé sous surveillance continue et des doses répétées de naloxone devraient être administrées si nécessaire.

Perfusion intraveineuse

Les perfusions intraveineuses peuvent se révéler utiles dans les cas de surdosage aux opioïdes à action prolongée tels que la méthadone et la propoxyphène. La vitesse de perfusion chez l'adulte est d'environ 100 mL/heure (0,4 mg/heure). La vitesse de perfusion et la concentration doivent être ajustées à chaque cas, de façon à obtenir l'effet antagoniste recherché sans provoquer une surcharge de liquide ou un effet de sevrage.

Dilution pour perfusion intraveineuse

La naloxone peut être diluée, lors de perfusion intraveineuse, avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou avec une solution injectable de dextrose à 5 %. L'addition de 2 mg dans 500 mL de l'une des deux solutions procure une concentration de 4 mcg (0,004 mg)/mL. Ces mélanges doivent être utilisés dans les 24 heures. La portion de solution non utilisée après 24 heures doit être jetée. La vitesse d'administration doit être ajustée selon la réponse du patient.

Les médicaments parentéraux devraient être inspectés visuellement avant administration afin de détecter la présence de particule et de décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent. La naloxone ne devrait pas être mélangée avec des préparations contenant du bisulfite, du métabisulfite, des anions à haut poids moléculaire ou à longue chaîne, ou toute solution ayant un pH alcalin. Aucun médicament ou produit chimique ne devrait être ajouté à une solution de naloxone, sauf si son effet sur la stabilité chimique et physique de la solution a été préalablement établi.

POSOLOGIE ADULTE

Surdosage aux opioïdes, connu ou soupçonné

Une dose initiale intraveineuse de 0,4 mg à 2 mg de naloxone peut être administrée. Cette dose peut être répétée à des intervalles de deux à trois minutes si le niveau désiré de contre-réaction et d'amélioration de la fonction respiratoire n'a pas été obtenu. Le diagnostic d'une toxicité induite ou partiellement induite par les opioïdes devrait être mis en question si aucune

réaction n'a été observée après l'administration de 10 mg de naloxone. Si l'administration intraveineuse n'est pas possible, il devient nécessaire d'utiliser la voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Dépression postopératoire due aux opioïdes

Pour combattre en partie la dépression due aux opioïdes à la suite de l'emploi de ceux-ci au cours d'une intervention chirurgicale, des doses plus faibles de naloxone sont généralement suffisantes. La dose de naloxone devrait être adaptée selon la réaction de chaque patient. La naloxone devrait être injectée par incréments de 0,1 à 0,2 mg par voie intraveineuse, à des intervalles de deux à trois minutes jusqu'à l'obtention du degré désiré de neutralisation, c.-à-d. une respiration et une lucidité suffisantes et l'absence de douleur ou de malaise trop marqué. Une posologie trop élevée de naloxone peut provoquer une neutralisation importante de l'analgésie et une augmentation de la tension artérielle. De même une neutralisation trop subite de l'analgésie peut entraîner des nausées, des vomissements, une transpiration excessive ou de la tension circulatoire.

Il peut être nécessaire de répéter les doses de naloxone à des intervalles d'une à deux heures selon la quantité, le type d'opioïde (c.-à-d. d'action brève ou prolongée) et la période écoulée depuis la dernière administration de l'opioïde. Des doses supplémentaires, par voie intramusculaire, ont provoqué un effet de plus longue durée.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Surdosage aux opioïdes, connu ou soupçonné

La dose initiale habituelle chez l'enfant est de 0,01 mg/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse. Si cette dose ne conduit pas à l'amélioration clinique escomptée, une dose subséquente de 0,1 mg/kg de poids corporel peut être administrée. S'il est impossible de procéder par voie IV, la naloxone peut être administrée en doses fractionnées, par la voie intramusculaire ou sous-cutanée. La naloxone peut être diluée avec de l'eau stérile pour injection si cela s'avère nécessaire.

Dépression postopératoire due aux opioïdes

Suivre les recommandations et les précautions sous **POSOLOGIE ADULTE, Dépression postopératoire due aux opioïdes**. Pour l'inversion initiale de la dépression respiratoire, la

naloxone doit être administrée par incréments de 0,005 à 0,01 mg par voie intraveineuse à des intervalles de deux à trois minutes, jusqu'à l'obtention du degré d'inversion désiré.

POSOLOGIE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Dépression causée par les opioïdes

La dose initiale habituelle est de 10 mcg (0,01 mg)/kg de poids corporel, administrée par voie IV, IM ou SC. Cette dose peut être répétée, conformément aux directives d'administration chez les adultes.

Sommaires des posologies	
Adultes	Surdosage aux opioïdes 0,4 à 2 mg IV. Répéter à des intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. Dépression postopératoire due aux opioïdes 0,1 à 0,2 mg IV. Répéter à des intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin IV, IM ou SC.
Enfants	Surdosage aux opioïdes 0,01 mg/kg IV. Si le niveau désiré d'amélioration n'est pas obtenu, 0,1 mg/kg IV peut être administré. La naloxone peut être diluée avec de l'eau stérile pour injection. Dépression postopératoire due aux opioïdes 0,005 à 0,01 mg IV. Répéter à des intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin.
Nouveau-nés	Dépression causée par les opioïdes 0,01 mg/kg IV, IM ou SC. Répéter à des intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. La naloxone peut être diluée avec de l'eau stérile pour injection.

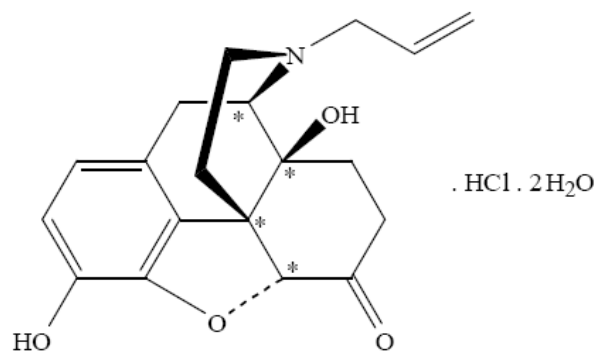
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate de naloxone

Dénomination chimique : Chlorhydrate de 17-allyl-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one dihydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₉H₂₁NO₄ • HCl 2 H₂O

Masse moléculaire :
363,8 g/mol anhydre
399,9 g/mol dihydraté

Description : Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opioïdes, est un congénère synthétique de l'oxymorphone. Structuellement, il diffère de l'oxymorphone puisque le groupe méthyle lié à l'atome d'azote est remplacé par un groupe allyle.

Le chlorhydrate de naloxone se présente sous forme de poudre blanche à légèrement blanc cassé et est soluble dans l'eau, les acides dilués et les alcalins forts ; légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther et dans le

chloroforme. Il fond à une température d'environ 200 à 205°C. Le pH de la solution aqueuse est acide.

COMPOSITION

Chlorhydrate de naloxone injection 0,4 mg/mL : Chaque mL contient : 400 mcg de chlorhydrate de naloxone, 8,6 mg de chlorure de sodium, 1,8 mg de méthylparabène et 0,2 mg de propylparabène (comme agents de conservation), acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour injection.

Chlorhydrate de naloxone injection 1 mg/mL : Chaque mL contient : 1 mg de chlorhydrate de naloxone, 8,35 mg de chlorure de sodium, 1,8 mg de méthylparabène et 0,2 mg de propylparabène (comme agents de conservation), acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour injection.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Chlorhydrate de naloxone injection doit être conservé entre 15 et 30°C et protégé de la lumière.

PRÉSENTATION

Chlorhydrate de naloxone injection est disponible dans une concentration de 0,4 mg/mL, en fioles multidoses de 1 mL, boîtes de 10 fioles (**jeter 28 jours après le prélèvement initial**), et 10 mL, boîtes d'une fiole (**jeter 28 jours après le prélèvement initial**) ainsi que dans une concentration de 1 mg/mL, en fioles multidoses de 2 mL, boîtes de 10 fioles (**jeter 28 jours après le prélèvement initial**).

PHARMACOLOGIE

Des doses sous-cutanées uniques aussi élevées que 24 mg/70 kg (0,343 mg/kg) et des doses multiples quotidiennes de 90 mg, pendant deux semaines, administrées à des volontaires sains n'ont produit aucun changement comportemental ou physiologique, malgré que son activité antagoniste a persisté lors de l'administration subséquente de morphine.

Le chlorhydrate de naloxone, à des doses de 0,7 à 10 mg administrées par voie intraveineuse à des héroïnomanes, a annulé l'effet de 10 à 20 mg d'héroïne peu importe si administré avant ou après la prise d'héroïne. Les effets de l'héroïne ont commencé à réapparaître trois heures après l'administration de la naloxone, démontrant que la naloxone possède une durée d'action moins longue que l'héroïne.

La naloxone est capable de contrer la dépression respiratoire induite chez les patients par de divers anesthésiques : la morphine, le fentanyl, la cyclazocine, la pentazocine, la mépéridine, l'alphaprodine, l'oxymorphone, la nalorphine, et le levallorphan administrés IV, IM ou SC à des doses de 0,4 à 2 mg/mL. La naloxone, lorsqu'administrée seule, ne cause pas de dépression respiratoire, d'effets psychomimétiques, d'effets circulatoires cliniquement significatifs ou d'analgésie. Les sujets n'ont pas développé de tolérance à la naloxone. Des nausées et des vomissements temporaires ont été rapportés lors de deux études, mais puisque d'autres anesthésiques/analgésiques étaient administrés en concomitance, ces effets ne pouvaient être causalement liés à la naloxone.

Lorsque la naloxone est administrée par voie intraveineuse, le début de son action est généralement apparent à l'intérieur de deux minutes ; le début de son action est seulement légèrement moins rapide lorsqu'administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La durée d'action dépend de la dose et la route d'administration. L'administration intramusculaire produit un effet plus prolongé qu'une administration intraveineuse. Le besoin d'administrer des doses répétées dépend de la quantité, du type et de la route d'administration de l'opioïde étant antagonisé.

Suivant son administration parentérale, la naloxone est rapidement distribuée dans le corps. Elle est métabolisée par le foie, principalement par une conjugaison du glucuronide, et excrété dans l'urine. Dans une étude, la demi-vie sérique moyenne chez l'adulte était de 4,7 minutes pour la phase de distribution et 64 minutes pour la phase d'élimination. Dans une étude néonatale, la demi-vie plasmatique moyenne observée était de $3,1 \pm 0,5$ heures.

Dans une étude de 9 semaines sur neuf hommes (âgés de 22 à 47 ans) toxicomanes dépendants aux opioïdes, la naloxone était administrée quotidiennement par voie orale à des incréments de 50 mg (3 sujets), 100 mg (4 sujets) et 300 mg (2 sujets). Une dose quotidienne

jusqu'à 3000 mg de chlorhydrate de naloxone a été administrée (1 sujet). Aucun symptôme toxique significatif ne s'est produit suivant l'administration de naloxone pendant 9 semaines. Des résultats de laboratoire anormaux, incluant des décomptes élevés des globules blancs, ont sporadiquement été rapportés, mais ceux-ci sont communs lors de cas de toxicomanie aux opioïdes. Un patient, recevant quotidiennement 1500 mg de naloxone, a rapporté les effets indésirables suivants : dépression psychique, apathie et appétit diminué. Ceux-ci ont cependant été soulagés lorsque la dose a été diminuée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose maximale sous-cutanée non-toxique chez les rats était de 50 mg/kg.

Lors d'une étude de toxicité aiguë par voie sous-cutanée chez les rats nouveau-nés, la DL₅₀ est 260 mg/kg. La naloxone était seulement deux fois plus toxique chez les nouveau-nés que chez les rats âgés de 6 semaines. À des doses toxiques, la naloxone a produit de l'excitation, de l'hyperactivité, de la salivation, des tremblements et des convulsions tonico-cloniques. La respiration était légèrement stimulée chez les lapins tel que démontré par les mesures de ventilation-minute.

Toxicité subaiguë

Des expériences de toxicité subaiguë par voie sous-cutanée chez les rats et les singes ainsi qu'une expérience de toxicité subaiguë par voie intraveineuse chez les chiens ont démontré très peu de toxicité cumulative et aucune modification organique pathologique.

Reproduction et tératologie

Des études de reproduction chez les souris et les rats utilisant le chlorhydrate de naloxone à des doses jusqu'à 1000 fois la dose humaine habituelle n'ont pas démontré d'évidence de détérioration de la fertilité ou d'effet nocif pour le fœtus.

Mutagénicité et carcinogénicité

Aucune étude de mutagénicité et de carcinogénicité n'a été complétée en utilisant la naloxone.

RÉFÉRENCES

1. Jasinski DR, Martin WR, Haertzes CA. The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone (Naloxone). *J Pharm. Exp Ther* 1967; 157(2):420.
2. Smits SE, Takemori AE. Quantitative studies on the antagonism by naloxone of some narcotic and narcotic antagonist analgesics. *Br J Pharm* 1970; 39:627.
3. Longnecker DE, Grazis PA, Eggers GWN. Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. *Anesth Analg* 1973; 52:447.
4. Foldes FF, Davidson GM, Duncalf D, Kuwabara S, Siker ES. The respiratory, circulatory and analgesic effects of naloxone-narcotic mixtures in anesthetized subjects. *Can Anæsth Soc J* 1965; 12(6):608.
5. Anderson R, Dobloug I, Refstad S. Postanæsthetic use of naloxone hydrochloride after moderate doses of fentanyl. *Acta Anæsthesiol Scand* 1976; 20:255.
6. Tigerstedt I. Naloxone as narcotic antagonist after balanced anaesthesia. *Acta Anæsthesiol Scand* 1977; 21:481.
7. Jasinski DR, Martin WR, Sapira JD. Antagonism of the subjective behavioural pupillary and respiratory depressant effects of cyclazocine by naloxone. *Clin Pharm Ther* 1967; 9(2):215.
8. Kallos T, Smith TC. Naloxone reversal of pentazocine-induced respiratory depression. *JAMA* 1968; 204:932.
9. Foldes FF, Duncalf D, Kuwabara S. The respiratory, circulatory, and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan and naloxone in anaesthetized subjects. *Can Anæsth Soc J* 1969; 16(2):151.
10. Fink M, Zaks A, Sharoff R, Mora A, Bruner A, Levit S, Freedman AM. Naloxone in heroin dependence. *Clin Pharm Ther* 1968; 9(5):568.
11. Fujimoto JM. Isolation of naloxone-3-glucuronide from human urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970; 133:317.
12. Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC, Hempstead J, Spector S. Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man—basis for its potency and short duration of action. *Anesthesiology* 1976; 44:398.
13. Moreland TA, Brice JEH, Walker CHM. Naloxone pharmacokinetics in the newborn. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:609.
14. Zaks A, Jones T, Fink M, Freedman AM. Naloxone treatment of opiate dependence. *JAMA* 1971; 215(13):2108.

15. AHFS Drug Information 90. American Pharmacist Society 1990; 1111.
16. Blumberg H, Wernick T, Dayton HB, Hansen RE, Rapaport DN. Toxicologic studies on the narcotic antagonist naloxone. *Tox Appl Pharm* 1966; 8:335.
17. Naloxone Hydrochloride Injection USP, Sandoz Canada, Numéro de contrôle 101352, Date de révision : 30 septembre 2005.