

Table of Contents

Pristine PM-French.....	1
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	7

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Chlorhydrate de naloxone pour injection, USP

0,4 mg / mL de chlorhydrate de naloxone

Administration intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), ou sous-cutanée (SC)

Antagoniste des opioïdes

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
CANADA

Date de préparation :
Le 20 avril 2021

N° de contrôle de la présentation : 242384

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Chlorhydrate de naloxone pour injection USP

0,4 mg/mL de chlorhydrate de naloxone

Classification 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 psychotomimétiques et dysphoriques des agonistes-antagonistes tels 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 psychotomimétiques ou de contraction pupillaire. En l'absence d'opioïde ou d'effets agonistiques provoqués par d'autres antagonistes des opioïdes, il n'exerce essentiellement aucune activité pharmacologique. La naloxone ne produit 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 rivalisant au niveau des mêmes sites récepteurs.

La naloxone est distribuée rapidement dans l'organisme suite à 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 renverser 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 pour renverser 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-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

La naloxone doit 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 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 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.

Il faut garder sous surveillance continue le patient qui a bien répondu à la 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 renverser 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 due à la naloxone. De toute façon, 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 doit donc être utilisée durant la grossesse seulement si cela est 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 doit donc être administrée avec prudence aux 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 la 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 secondaires cardiovasculaires.

La naloxone doit 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 SECONDAIRES

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 d'apoplexie ont été documentés suite à l'administration de naloxone quoiqu'une relation de cause à effet n'a pas été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On peut administrer le chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. C'est la voie intraveineuse qui 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, il faut garder le patient sous surveillance continue et administrer des doses répétées de naloxone 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 le 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 de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou avec une solution de dextrose pour injection à 5 %. L'ajout de 2 mg de chlorhydrate de naloxone pour injection dans 500 mL de diluant procure une concentration de 4 mcg (0,004 mg)/mL. Ces mélanges doivent être utilisés en dedans de 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 particules et de décoloration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. La naloxone ne doit 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 ni produit chimique ne doivent être ajoutés à une solution de naloxone, sauf si leurs effets sur la stabilité chimique et physique de la solution ont été préalablement établis.

POSOLOGIE POUR ADULTES

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 doit 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 renverser 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. Adapter la dose de naloxone selon la réaction de chaque patient. La naloxone doit 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.

SOMMAIRE DES POSOLOGIES	
Adultes	Surdosage aux opioïdes 0,4 à 2 mg IV. Répéter à intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. Dépression postopératoire due aux opioïdes 0,1 à 0,2 mg IV. Répéter à 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 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 intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. La naloxone peut être diluée avec de l'eau stérile pour injection.

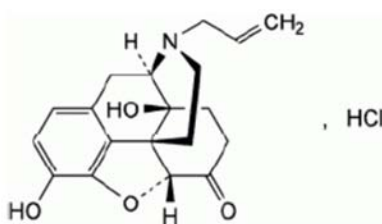
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom commun : Chlorhydrate de naloxone

Nom chimique : Chlorhydrate de 17-Allyl-4,5 α -epoxy-3, 14-dihydroxymorphinanone

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{22}ClNO_4$

Poids moléculaire : 399 g / mol

Propriétés physicochimiques :

Apparence : Poudre cristalline, hygroscopique, blanche ou presque blanche.

Solubilité : Aisément soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol (96 %), pratiquement insoluble dans le toluène.

COMPOSITION

Chlorhydrate de naloxone pour injection USP à 0,4 mg/mL :

Fliale à dose unique : Chaque mL de solution aqueuse injectable contient : 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone, 9 mg de chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

Fiales à doses multiples : Chaque mL de solution aqueuse injectable contient : 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone, 8,6 mg de chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH, de l'eau pour injection, et 1,8 mg de méthylparabènes et 0,2 mg de propylparabènes (comme agent de conservation).

STABILITE ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Le chlorhydrate de naloxone pour injection USP doit être entreposé entre 15 °C et 30 °C à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION

Le chlorhydrate de naloxone pour injection USP est disponible dans une concentration de 0,4 mg/mL, en ampoules de 1 mL, boîtes de 10 (jeter toute portion inutilisée) et en fioles multidoses de 10 mL, boîtes de 1 (jeter 28 jours après la première utilisation).

PHARMACOLOGIE

Des doses sous-cutanées uniques de naloxone 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 normaux n'ont produit aucun changement physiologique ou de comportement; toutefois l'activité antagoniste demeure lors de contact subséquent avec la morphine.

Le chlorhydrate de naloxone administré à des doses IV de 0,7 à 10 mg à des héroïnomanes avant ou après la prise de 10 à 20 mg d'héroïne, a supprimé les effets de cette dernière. Les effets de l'héroïne sont réapparus trois heures après l'administration de naloxone, indiquant que celui-ci a une durée d'action plus courte que celle de l'héroïne.

La naloxone administrée IV, IM ou SC à des doses de 0,4 à 2 mg/mL à des patients, a annulé la dépression respiratoire provoquée par différents anesthésiques : morphine, fentanyl, cyclazocine, pentazocine, mépéridine, alphaprodine, oxymorphone, nalorphine et levallorphan. La naloxone, administrée seule, ne cause pas de dépression respiratoire, d'effets psychotomimétiques, d'effets circulatoires cliniquement significatifs ni d'analgésie. Les sujets n'ont pas développé de tolérance à la naloxone. Des nausées et des vomissements passagers ont été observés lors de deux études, mais comme on avait administré simultanément d'autres anesthésiques/analgésiques, ces effets ne peuvent être reliés directement à la naloxone.

Lorsqu'administrée par voie intraveineuse, les effets de la naloxone apparaissent généralement en moins de deux minutes; le début d'action est seulement légèrement moins rapide par les voies intramusculaire ou sous-cutanée. La durée d'action est fonction de la dose et de la voie d'administration. L'administration intramusculaire produit un effet plus prolongé que l'administration intraveineuse. Selon la quantité, le type et la voie d'administration de l'opioïde qu'on veut antagoniser, les doses de naloxone seront répétées au besoin.

La naloxone est distribuée rapidement dans l'organisme suite à son administration parentérale. Le médicament est métabolisé par le foie, principalement par une conjugaison glucuronide et excrété dans l'urine. Lors d'une étude, il a été observé que la demi-vie sérique moyenne chez l'adulte est de 4,7 minutes pour la phase de distribution et de 64 minutes pour la phase d'élimination. Lors d'une étude effectuée chez le nouveau-né, une demi-vie plasmatique moyenne de $3,1 \pm 0,5$ heures a été observée.

Lors d'une étude, d'une durée de neuf semaines, chez neuf sujets mâles (âgés de 22 à 47 ans) ayant une dépendance aux opioïdes, on a administré une dose unique quotidienne de naloxone de 50 mg (3 sujets), 100 mg (4 sujets), et 300 mg (2 sujets). On a même administré une dose quotidienne de 3000 mg (1 sujet). Aucun symptôme toxique n'est apparu durant les neuf semaines d'administration de naloxone. Sporadiquement, des résultats de laboratoire anormaux ont été remarqués, incluant un taux élevé de globules blancs, mais cette situation est commune lors de dépendance aux opioïdes. Un patient recevant 1500 mg de naloxone par jour, a démontré de la dépression psychique, de l'apathie et une diminution de l'appétit; ces symptômes disparurent après réduction de la dose.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose sous-cutanée non toxique maximale chez le rat a été de 50 mg/kg.

Lors d'études de toxicité aiguë par voie sous-cutanée chez les rats nouveau-nés, on a observé une DL₅₀ de 260 mg/kg. La naloxone n'était que deux fois plus toxique chez les nouveau-nés que chez les rats ayant six semaines. Aux doses toxiques la naloxone provoque de l'excitation, de l'hyperactivité, de la salivation, des tremblements, et des convulsions tonico-cloniques. On a observé une légère stimulation de la respiration chez le lapin telle que démontrée lors de mesures du volume-minute.

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique, par voie sous-cutanée, chez le rat et le singe, et une étude par voie intraveineuse chez le chien ont démontré très peu de toxicité cumulative et aucun changement organique pathologique.

Reproduction et tératologie

Des études de reproduction chez des souris et des rats, ayant utilisé du chlorhydrate de naloxone à des doses allant jusqu'à 1000 fois la dose humaine usuelle, n'ont démontré aucune évidence de modification de la fertilité et aucun effet nocif chez le fœtus.

Mutagénicité et carcinogénicité

On n'a pas encore fait d'études de mutagénicité et de carcinogénicité avec la naloxone.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet Du chlorhydrate de naloxone pour injection, USP, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site web du fabricant www.auropharma.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Avenue Ouest, Suite 402

Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,

Canada

Dernière révision : le 20 avril 2021

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 anaesthetized subjects. *Can Anaesth Soc J* 1965;12(6):608.
5. Anderson R, Dobloug I, Refstad S. Post anaesthetic use of naloxone hydrochloride after moderate doses of fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1976;20:255.
6. Tigerstedt I. Naloxone as narcotic antagonist after balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol 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 Anaesth 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. Monographie de produit, CHLORHYDRATE DE NALOXONE INJECTION, Sandoz Canada Inc. Date de révision : Le 30 septembre 2005, numéro de contrôle : 101352.