

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr INJECTION DE CHLORHYDRATE DE NALOXONE USP

Chlorhydrate de naloxone

0,4 mg/mL

Antagoniste opioïde

Hikma Canada Limited
5995 Avebury Road, Suite 804
Mississauga, Ontario
L5R 3P9

Date de préparation :
13 mai 2022

Numéro de control : 263217

TABLE DES MATIÈRES

PHARMACOLOGY CLINIQUE.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE.....	4
PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	5
SURDOSAGE.....	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	9
STABILITÉ ET CONSERVATION	10
FORMES PHARMACEUTIQUES	10
PHARMACOLOGIE.....	10
TOXICOLOGIE	11
RÉFÉRENCES	12

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr INJECTION DE CHLORHYDRATE DE NALOXONE USP

Chlorhydrate de naloxone

0,4 mg/mL

Classification thérapeutique

Antagoniste des opioïdes

PHARMACOLOGY 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 psychosomimétiques et dysphoriques des agonistes/antagonistes tels que la pentazocine. Le chlorhydrate de naloxone est un antagoniste opioïde, essentiellement pur, qui ne possède pas de propriétés agonistes ni celles apparentées à celles de la morphine, caractéristiques d'autres antagonistes opioïde. La naloxone ne cause pas de dépression respiratoire, d'effets psychosomimétiques ni de contraction pupillaire. En l'absence d'opioïde ou d'effets agonistes provoqués par d'autres antagonistes opioïde, 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 administrée par voie parentérale est distribuée rapidement dans l'organisme. Le médicament est métabolisé par le foie, principalement par une conjugaison du glucuronide, et est 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, y compris 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-INDICATIONS

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 fonction du degré de dépendance physique et de la dose d'antagoniste administrée. En présence d'une dépression respiratoire aiguë chez un individu physiquement dépendant, l'antagoniste, lorsque il 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**). Le médicament a été administré sans problème chez des patients qui recevaient à la fois des médicaments opioïdes et non opioïdes. L'inversion de la dépression respiratoire provoquée par la buprénorphine peut être incomplète. Dans ce cas, une assistance respiratoire mécanique peut être nécessaire.

Grossesse

Dans le cadre d'essais de reproduction effectués chez des souris et des rats, l'administration de naloxone à des doses 1 000 fois supérieures à celles utilisées chez l'humain n'ont révélé aucune évidence de modification de la fertilité ni d'effets nocifs pour le fœtus. Par ailleurs, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Puisque les essais 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 cela est absolument nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel. Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la naloxone devrait être administrée avec

prudence chez les femmes qui allaitent.

PRÉCAUTIONS

Dans le cas d'une intoxication aiguë aux opioïdes, outre la naloxone, d'autres mesures de réanimation telles que la libération des voies respiratoires, la respiration artificielle, le massage cardiaque et des agents vasoconstricteurs, doivent être accessibles et employées.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

L'inversion subite de la dépression due aux opioïdes peut provoquer des nausées, des vomissements, de la transpiration, de la tachycardie, une augmentation de la tension artérielle et des tremblements. Chez les patients en phase postopératoire, une dose excessive de naloxone peut provoquer 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, et de l'œdème pulmonaire (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE CHEZ L'ADULTE - Dépression postopératoire due aux opioïdes**). Quelques rares cas d'apoplexie ont été documentés à la suite de l'administration de naloxone quoiqu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre régional d'antipoison.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le chlorhydrate de naloxone peut être administré par voie intraveineuse (i.v.), intramusculaire (i.m.) ou sous-cutanée (s-c.). La voie intraveineuse est celle qui entraîne le délai d'action le plus rapide et qui 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, le cas échéant.

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 les adultes est d'environ 100 mL/heure (0,4 mg/heure). La vitesse et la concentration de perfusion doivent être ajustées séparément afin d'obtenir l'effet antagoniste désiré, sans qu'il y ait surcharge liquidienne ni symptômes de sevrage.

Dilution pour perfusion intraveineuse

Dans le cadre d'une perfusion intraveineuse, l'injection de chlorhydrate de naloxone USP peut être diluée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour injection ou avec une solution de dextrose à 5 % pour injection. L'addition de 2 mg dans 500 mL de l'une des deux solutions fournit 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 dose administrée doit être ajustée selon la réponse du patient.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement, avant administration, afin de détecter la présence de particules et d'une décoloration, lorsqu'il est possible d'observer la solution et le contenant. 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 ni produit chimique ne devrait être ajouté à une solution de naloxone, sauf si leurs effets sur la stabilité chimique et physique de la solution ont été préalablement établis.

POSOLOGIE CHEZ L'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 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 du 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 de une à deux heures selon la quantité, le type d'opioïdes (c.-à-d. à action brève ou prolongée) et la période écoulée depuis la dernière administration de l'opioïde. Des doses supplémentaires administrées par voie intramusculaire ont entraîné un effet de plus longue durée.

POSOLOGIE CHEZ L'ENFANT

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 i.v., la naloxone peut être administrée en doses fractionnées, par 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 **Adultes 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 i.v., i.m. ou s-c. 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 i.v. Répéter à intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. Dépression postopératoire due aux opioïdes 0,1 à 0,2 mg i.v. Répéter à intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. i.v., i.m. ou s-c.
Enfants	Surdosage aux opioïdes

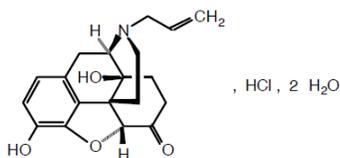
	<p>0,01 mg/kg i.v. Si le degré désiré d'amélioration n'est pas obtenu, 0,1 mg/kg i.v. peut être administré. La naloxone peut être diluée avec de l'eau stérile pour injection.</p> <p>Dépression postopératoire due aux opioïdes 0,005 à 0,01 mg i.v. Répéter à intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin.</p>
Nouveau-nés	<p>Dépression causée par les opioïdes 0,01 mg/kg i.v., i.m. ou s-c. Répéter à intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin. La naloxone peut être diluée avec de l'eau stérile pour injection.</p>

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Dénomination commune : Chlorhydrate de naloxone dihydraté

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



Formule développée :

Formule moléculaire : C₁₉H₂₁NO₄, HCl, 2H₂O

Poids moléculaire : 399,9 g/mol

Description : Le chlorhydrate de naloxone est un antagoniste opioïde et un congénère synthétique de l'oxymorphone. La différence structurale entre les deux est que l'atome d'azote de la naloxone comporte un groupement allyle alors que celui de l'oxymorphone comporte un groupement méthyle.

Le chlorhydrate de naloxone est une poudre blanche ou blanchâtre. Il est soluble dans l'eau, dans des acides dilués et dans des alcalis forts; il est partiellement soluble dans l'alcool; et il est pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme. Son point de fusion varie entre 200 °C et 205 °C. En solution aqueuse, le pH est acide.

COMPOSITION

Injection de chlorhydrate de naloxone USP, à 0,4 mg/ml : chaque mL de solution injectable aqueuse contient du chlorhydrate de naloxone à 400 mcg (sous forme de chlorhydrate dihydraté), du chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique pour rectifier le pH et de l'eau pour rendre la solution injectable.

STABILITÉ ET CONSERVATION

L'injection de chlorhydrate de naloxone USP doit être conservé à 25 °C (variations entre 15 °C et 30 °C permises) et à l'abri de la lumière. Ne retirer l'ampoule de la boîte qu'au moment d'utiliser. Après dilution dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, l'injection de chlorhydrate de naloxone USP se conserve 24 heures à la température ambiante.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES L'injection de chlorhydrate de naloxone USP est offert en boîtes de 10 ampoules de 1 mL à 0,4 mg/ml (jeter toute portion inutilisée).

PHARMACOLOGIE

L'administration, à des volontaires sains, de doses sous-cutanées uniques de naloxone allant jusqu'à 24 mg/70 kg (0,343 mg/kg) et de doses quotidiennes de 90 mg répétées pendant deux semaines n'a provoqué aucun changement comportemental ni physiologique, mais la naloxone continuait d'avoir des effets antagonistes sur la morphine qu'on administrait ultérieurement.

À des doses de 0,7 à 10 mg administrées par voie intraveineuse à des héroïnomanes, le chlorhydrate de naloxone a supprimé les effets d'une dose d'héroïne de 10 à 20 mg, que cette dose soit prise avant ou après la naloxone. Les effets de l'héroïne commençaient à réapparaître trois heures après l'administration de la naloxone, ce qui indique que la naloxone a une durée d'action plus courte que l'héroïne.

Administrée à des concentrations situées entre 0,4 et 2 mg/mL, que ce soit par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, la naloxone a annulé la dépression respiratoire induite chez les patients par divers anesthésiques (morphine, fentanyl, cyclazocine, pentazocine, péthidine, alphaprodine, oxymorphone, nalorphine et lévallorphan). Administrée seule, la naloxone n'a pas causé de dépression respiratoire, d'effets psychomimétiques, d'effets cliniques notables sur la circulation ou d'analgésie. La naloxone n'a pas produit de tolérance chez les sujets. Des nausées et vomissements temporaires ont été signalés dans deux études, mais comme d'autres anesthésiques ou analgésiques étaient également administrés, on n'a pu établir de lien de causalité entre ces effets et la naloxone.

L'action de la naloxone est généralement observable dans les deux minutes suivant son administration intraveineuse ; le délai d'action est à peine plus long par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La durée d'action dépend de la dose et de la voie d'administration. Les effets de l'administration intramusculaire durent plus longtemps que ceux de l'administration intraveineuse. La durée d'action dépend également de la quantité d'opioïde à inhiber, de son type et de sa voie d'administration.

La naloxone administrée par voie parentérale se distribue rapidement dans l'organisme. Elle est métabolisée dans le foie, principalement par glucuroconjugaison, et elle est excrétée dans l'urine. Dans une des études réalisées, la demi-vie sérique moyenne chez les adultes était de 4,7 minutes pour la phase de distribution et de 64 minutes pour la phase

d'élimination. Dans une étude néonatale, la demi-vie plasmatique moyenne était de $3,1 \pm 0,5$ heures.

Dans le cadre d'une étude d'une durée de neuf semaines auprès de neuf sujets masculins (âgés entre 22 et 47 ans) qui présentaient une dépendance aux opiacés, on a administré de la naloxone en doses orales quotidiennes uniques par augmentations de 50 mg (3 sujets), de 100 mg (4 sujets) et de 300 mg (2 sujets), jusqu'à un maximum de 3 000 mg par jour (1 sujet). Aucun symptôme d'intoxication notable n'est apparu durant les neuf semaines où l'on a administré la naloxone. Des résultats de laboratoire anormaux sporadiques ont été observés, dont une leucocytémie élevée, mais ces résultats sont courants dans les cas de dépendance aux opiacés.

Un des patients, qui recevait 1 500 mg de naloxone par jour, a signalé un état dépressif, de l'apathie et une perte d'appétit, symptômes qu'une diminution de la dose de naloxone a soulagés.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose sous-cutanée non-toxique maximale chez les rats est de 50 mg/kg. Dans des études sur la toxicité aiguë de la naloxone sous-cutanée chez des rats nouveau-nés, la dose létale 50 était de 260 mg/kg. La naloxone était seulement deux fois moins toxique chez les rats nouveau-nés que chez les rats de six semaines. À des doses toxiques, la naloxone a produit de l'excitation, de l'hyperactivité, un ptialisme, des tremblements et des crises de grand mal. Chez les lapins, les mesures de la ventilation minute indiquaient une légère stimulation de la respiration.

Toxicité subaiguë

Dans les études sur la toxicité subaiguë de la naloxone sous-cutanée chez les rats et les singes, de même que dans une étude sur la toxicité subaiguë de la naloxone intraveineuse chez les chiens, la toxicité cumulative était très faible et il n'y avait pas d'altération pathologique des organes.

Reproduction et tératologie

Les études sur la reproduction, réalisées avec des souris et des rats à qui on administrait des doses de chlorhydrate de naloxone pouvant être jusqu'à 1 000 fois plus élevées que la dose humaine normale, n'ont révélé aucun signe de fécondité réduite ou d'atteinte fœtale.

Aucune étude n'a été faite sur la mutagénicité et la cancérogénicité de la naloxone.

RÉFÉRENCES

1. Jasinski DR, Martin WR, Haertzes CA. The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone (Naloxone). *J Phmm. 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 Phmm* 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, Kuwabm'a 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 5. The respiratory, circulatory, and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan and naloxone in anaesthetized subjects. *Can Aneaesth 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 Pharmac* 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. Sandoz Canada Inc. (September 30, 2005). Product Monograph: Naloxone Hydrochloride Injection USP; pp.1-11.

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/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.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.

Si vous voulez plus d'informations sur l'injection de chlorhydrate de naloxone USP :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en visitant le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; ou en composant le 1-800-656-0793.

Ce dépliant a été préparé par
Hikma Canada Limited
Mississauga, Ontario
L5R 3P9

Dernière révision: 13 mai 2022