

Monographie de produit
Avec renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **KLOXXADO**^{MD}

Vaporisateur nasal de chlorhydrate de naloxone

Vaporisateur, à dose mesurée

Pour usage nasal

8 mg / 0,1 mL de chlorhydrate de naloxone

Antagoniste des opioïdes

Fabriqué par :
Hikma Pharmaceuticals USA Inc.
1809 Wilson Road
Columbus, OH 43228

Date d'approbation :
2025-02-12

Distribué au Canada par :
Hikma Canada Limited
5995 Avebury Road, Suite 804
Mississauga, Ontario
L5R 3P9

Numéro de contrôle : 281754

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications	4
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie.....	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4. Posologie et administration	4
4.1. Considérations posologiques.....	4
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3. Reconstitution.....	7
4.4. Administration	7
5. Surdose	7
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	7
7. Mises en garde et précautions	8
Généralités	8
Appareil digestif	8
Appareil respiratoire	8
Considérations périopératoires.....	8
Dépendance, tolérance et risque d'abus	9
Oreille/nez/gorge	9
Système nerveux	9
7.1. Populations particulières	10
7.1.1. Grossesse	10
7.1.2. Allaitement.....	10
7.1.3. Enfants	10
7.1.4. Personnes âgées	10

8. Effets indésirables.....	10
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation.....	11
9. Interactions médicamenteuses	11
9.3. Interactions médicament-comportement	11
9.4. Interactions médicament-médicament	12
9.5. Interactions médicament-aliment	12
9.6. Interactions médicament-plante médicinale.....	12
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire.....	12
10. Pharmacologie clinique.....	12
10.1. Mode d'action.....	12
10.2. Pharmacodynamie.....	12
10.3. Pharmacocinétique.....	12
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	15
12. Particularités de manipulation du produit	15
Partie 2 : Renseignements scientifiques	16
13. Renseignements pharmaceutiques	16
14. Études cliniques.....	16
15. Microbiologie	16
16. Toxicologie non clinique.....	16
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	18

Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

KLOXXADO (chlorhydrate de naloxone) est un antagoniste opioïde indiqué pour :

- le traitement d'un surdosage en opioïdes connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central.

KLOXXADO est destiné à être administré immédiatement par des professionnels de la santé ou des soignants ayant reçu une ordonnance de KLOXXADO.

KLOXXADO ne remplace pas les soins médicaux d'urgence.

1.1 Pédiatrie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

- En général, l'utilisation de médicaments chez les patients âgés doit être prudente, compte tenu de la plus grande fréquence de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

2 Contre-indications

KLOXXADO est contre-indiqué chez les patients connus pour leur hypersensibilité au chlorhydrate de naloxone ou à l'un des ingrédients de KLOXXADO. Pour une liste complète, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Les informations figurant à la [rubrique 4.1 \(Considérations posologiques\)](#) doivent être prises en compte lors de la prescription de KLOXXADO et doivent être communiquées aux patients.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage chez les enfants. De fortes doses de naloxone peuvent déclencher un syndrome de sevrage opioïde aigu chez le nouveau-né dépendant des opioïdes, qui peut mettre sa vie en danger s'il n'est pas reconnu et traité correctement (voir [Dépendance, tolérance et risque d'abus](#) et [7.1.3 Enfants et adolescents](#)). Si la naloxone est prescrite pour une utilisation chez les nouveau-nés et les patients pédiatriques de moins de deux ans, il est recommandé de prescrire de multiples doses plus faibles de naloxone dans une formulation alternative.

- Femmes enceintes : La naloxone ne doit être utilisée chez les femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue. La naloxone peut déclencher un syndrome de sevrage opioïde aigu chez la femme enceinte dépendante des opioïdes, ce qui pourrait précipiter l'accouchement prématuré ou la détresse fœtale (voir Dépendance, tolérance et risque d'abus et 7.1.1 Grossesse).
- Personnes dépendantes des opioïdes : Les convulsions, les vomissements et le comportement agressif font partie des manifestations d'un syndrome de sevrage opioïde aigu, qui peut être précipité lorsque des doses de naloxone sont administrées à une personne dépendante aux opioïdes (voir Dépendance, tolérance et risque d'abus).
- La capacité de la naloxone à inverser la dépression respiratoire dépend en partie de l'affinité du ligand opioïde. Les opioïdes ayant une forte affinité pour les récepteurs opioïdes mu, tels que le sufentanil, la buprénorphine, l'hydromorphone, l'oxymorphone, le lévorphanol et le butorphanol, peuvent nécessiter plusieurs doses de naloxone.
- L'efficacité de KLOXXADO n'a pas été évaluée chez les personnes présentant des affections nasales telles qu'une anatomie nasale anormale, des symptômes nasaux ou chez les personnes ayant un produit pulvérisé dans la cavité nasale avant l'administration de la naloxone. On ne sait pas si ces conditions affectent l'efficacité de la naloxone. Si la naloxone est prescrite à des personnes présentant ces conditions, d'autres voies d'administration peuvent être envisagées.
- Étant donné qu'une surdose présumée d'opioïdes est généralement prise en charge par une personne autre que le bénéficiaire de la prescription de KLOXXADO, il est important de fournir des instructions à ce dernier, ainsi qu'à son soignant, sur les points suivants :
 - KLOXXADO est destiné à une utilisation intranasale uniquement.
 - Le dispositif est prêt à l'emploi. **Ne pas amorcer ou tester avant l'administration.**
 - N'essayez pas de réutiliser KLOXXADO. Chaque KLOXXADO contient une dose unique de naloxone et ne peut être réutilisé.
 - Demandez aux bénéficiaires de la prescription ainsi qu'à leur soignant de lire la notice des Renseignements destinés aux patient-e-s et le guide de démarrage rapide (tous deux inclus dans la boîte de KLOXXADO) au moment où ils reçoivent une prescription de KLOXXADO. Veillez à ce que la notice et le guide de démarrage rapide soient conservés dans la boîte après leur lecture.
 - Administrez KLOXXADO le plus rapidement possible car une dépression respiratoire prolongée peut entraîner des lésions du système nerveux central ou la mort.
 - KLOXXADO ne remplace pas une assistance médicale immédiate. Demandez toujours une assistance médicale d'urgence immédiate (en appelant le 911) lorsque vous utilisez KLOXXADO, car la durée d'action de la plupart des opioïdes est supérieure à celle du chlorhydrate de naloxone. Surveillez le patient en permanence et administrez des doses répétées de KLOXXADO, si nécessaire, jusqu'à l'arrivée du personnel d'urgence (voir Toxicité de rebond des opioïdes).

- L'administration par erreur de KLOXXADO à une personne inconsciente en raison d'un surdosage non opioïde a très peu de chances d'aggraver le mal. En cas de doute, n'hésitez pas à administrer KLOXXADO.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage chez les enfants. L'administration de doses élevées de naloxone à des nouveau-nés dépendants des opioïdes pourrait déclencher un syndrome de sevrage aigu aux opioïdes qui pourrait mettre la vie en danger s'il n'est pas traité adéquatement. Si aucune autre option n'est disponible et que KLOXXADO est utilisé chez un nouveau-né dépendant aux opioïdes, une attention médicale immédiate est vitale après l'administration de la naloxone.
- La naloxone ne doit être utilisée chez les femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue. La naloxone pourrait déclencher un syndrome de sevrage opioïde aigu chez la femme enceinte dépendante aux opioïdes, pouvant précipiter un travail prématuré ou une détresse fœtale. En cas d'administration de KLOXXADO à une femme enceinte, il est indispensable de consulter immédiatement un médecin après l'administration de la naloxone.
- L'utilisation de la naloxone chez une personne dépendante des opioïdes peut déclencher un syndrome de sevrage aigu des opioïdes qui peut inclure, sans s'y limiter, des convulsions, des vomissements et un comportement agressif. Les soignants doivent toujours être préparés à d'éventuelles réactions agressives et être prêts à aider le patient pour minimiser les dommages. Par exemple, un patient doit être placé en décubitus latéral pour éviter qu'il ne s'étouffe en cas de vomissements. En cas de convulsions, il convient d'éloigner les objets tranchants ou dangereux afin de protéger le patient contre les blessures, mais il ne faut pas maintenir le patient au sol pour tenter d'arrêter ses mouvements. En outre, il ne faut rien lui mettre dans la bouche, y compris les doigts, car il risque de s'étouffer.
- L'inversion de la dépression respiratoire causée par certains opioïdes tels que le sufentanil, la buprénorphine, l'hydromorphone, l'oxymorphone, le lévorphanol et le butorphanol, peut être incomplète et nécessiter une administration répétée de KLOXXADO, en utilisant à chaque fois un nouveau vaporisateur nasal.
- Remplacez KLOXXADO vaporisateur nasal avant la date de péremption indiquée sur la boîte.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose initiale : La dose initiale recommandée de KLOXXADO est d'une vaporisation administrée par voie intranasale dans une narine, qui contient 8 mg de chlorhydrate de naloxone.

Posologie supplémentaire : Après l'administration de la première dose de KLOXXADO, demandez une assistance médicale d'urgence dès que possible. Si la réponse souhaitée n'est pas obtenue après 2 à 3 minutes, administrez une dose supplémentaire en utilisant un nouveau KLOXXADO dans l'autre narine. S'il n'y a toujours pas de réponse et que des doses supplémentaires sont disponibles, administrez des doses supplémentaires de KLOXXADO toutes les 2 à 3 minutes, en alternant les narines et en utilisant un nouveau KLOXXADO, jusqu'à l'arrivée de l'aide médicale d'urgence. La nécessité de répéter les doses de KLOXXADO dépend de la quantité, du type et de la voie d'administration de l'opioïde antagonisé. Si aucune réponse n'est obtenue après 3 doses de KLOXXADO, il est peu probable qu'il s'agisse d'une

surdose d'opioïdes.

Si le patient répond à la première dose de KLOXXADO et retombe ensuite en dépression respiratoire avant l'arrivée des secours d'urgence, administrer une dose supplémentaire en utilisant un nouveau KLOXXADO, dans la narine opposée, et continuer à surveiller le patient.

D'autres mesures de soutien et/ou de réanimation peuvent être utiles en attendant l'arrivée des secours.

L'inversion de la dépression respiratoire par certains agonistes complets, agonistes partiels ou agonistes/antagonistes mixtes, ayant une forte affinité pour les récepteurs mu opioïdes, peut nécessiter une administration répétée de KLOXXADO à l'aide d'un nouveau vaporisateur nasal (voir [4.1. Considérations posologiques](#)).

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Administrer KLOXXADO conformément aux Renseignements destinés aux patient.e.s ou au guide de démarrage rapide inclus dans la boîte de KLOXXADO.

- Placez le patient en position allongée. Avant l'administration, assurez-vous que l'embout du dispositif est inséré dans l'une ou l'autre narine du patient et soutenez la nuque pour permettre à la tête de basculer en arrière. N'amorcez pas et ne testez pas le dispositif avant l'administration.
- Pour administrer la dose, appuyez fermement sur le piston du dispositif et retirez l'embout de la narine après utilisation. Placez le patient en position de récupération en le tournant sur le côté, comme indiqué dans les Renseignements destinés aux patient.e.s, et appelez l'assistance médicale d'urgence immédiatement après l'administration de la première dose de KLOXXADO.
- Administrer des doses supplémentaires de KLOXXADO, en utilisant un nouveau vaporisateur nasal, toutes les 2 à 3 minutes, si nécessaire, si le patient ne réagit pas ou réagit puis retombe dans une dépression respiratoire. Administrer KLOXXADO dans une narine sur deux à chaque dose. (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

5 Surdose

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intranasal	Solution pour administration intranasale / 8 mg de chlorhydrate	Alcool déshydraté (éthanol), hydrate d'édétate disodique (EDTA), acide chlorhydrique, propylène glycol, eau

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
	de naloxone	purifiée et hydroxyde de sodium.

Description

KLOXXADO (chlorhydrate de naloxone) 8 mg / 0,1 mL en vaporisateur nasal est une solution claire, incolore à jaune, fournie dans un dispositif de vaporisation unidose qui consiste en porte-contenant équipé d'un actionneur de vaporisation, d'une canule et d'une broche de vaporisation. Chaque vaporisateur nasal délivre une dose unique de 8 mg de chlorhydrate de naloxone (équivalent à 7,2 mg de naloxone) dans 0,1 mL. Chaque boîte de KLOXXADO contient une notice de Renseignements destinés aux patient·e·s, un guide de démarrage rapide et deux dispositifs dans des blisters individuels scellés avec un support en papier doté d'une fonction décollable.

7 Mises en garde et précautions

Veillez consulter [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

La naloxone n'agit pas contre les surdoses dues aux barbituriques, aux benzodiazépines, aux psychostimulants (par exemple., cocaïne, amphétamines, méthylphénidate, etc.), à l'alcool ou à toute autre drogue non opioïde telle que les tranquillisants non opioïdes, les anesthésiques ou les sédatifs. Cependant, l'administration par erreur de naloxone à une personne inconsciente en raison d'une surdose non opioïde ou pour d'autres raisons n'est pas susceptible d'aggraver les dommages.

Appareil digestif

L'administration de naloxone peut déclencher des réactions gastro-intestinales, notamment des diarrhées, des nausées, des vomissements et des crampes abdominales. En cas de vomissements, le patient doit être placé en décubitus latéral pour éviter tout risque d'étouffement.

Appareil respiratoire

Toxicité de rebond des opioïdes

La toxicité rebond des opioïdes est la réapparition des manifestations de toxicité des opioïdes, y compris la dépression respiratoire, après l'inversion temporaire d'un surdosage aux opioïdes par la naloxone. La durée d'action de la plupart des opioïdes peut dépasser celle de KLOXXADO, ce qui entraîne un retour de la dépression respiratoire après une amélioration initiale des symptômes. Il est donc essentiel de demander une aide d'urgence (en appelant le 911) lors de l'utilisation de KLOXXADO et de maintenir le patient sous surveillance continue. Administrer des doses supplémentaires de KLOXXADO si le patient ne répond pas de manière adéquate ou s'il répond puis retombe dans la dépression respiratoire, si nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Des mesures supplémentaires de soutien et/ou de réanimation peuvent être utiles en attendant l'aide médicale d'urgence.

Considérations périopératoires

L'inversion postopératoire brutale de la dépression opioïde après utilisation du chlorhydrate de naloxone

peut entraîner des convulsions, des nausées, des vomissements, des sueurs, des tremblements, une tachycardie, une hypotension, une hypertension, une tachycardie et une fibrillation ventriculaires, œdème pulmonaire et arrêt cardiaque. Des cas de décès, de coma et d'encéphalopathie ont été rapportés comme séquelles de ces événements. Ces événements sont principalement survenus chez des patients présentant des troubles cardiovasculaires préexistants ou recevant d'autres médicaments susceptibles d'avoir des effets cardiovasculaires indésirables similaires. Surveillez les patients souffrant d'une maladie cardiaque préexistante ou ayant reçu des médicaments susceptibles d'avoir des effets cardiovasculaires indésirables afin de détecter toute hypotension, tachycardie ou fibrillation ventriculaire et œdème pulmonaire (cardiogénique et non cardiogénique) dans un environnement médical approprié. Il a été suggéré que la pathogenèse de l'œdème pulmonaire associé à l'utilisation du chlorhydrate de naloxone est similaire à l'œdème pulmonaire neurogène, c'est-à-dire une réponse massive aux catécholamines à médiation centrale conduisant à un déplacement spectaculaire du volume sanguin dans le lit vasculaire pulmonaire, ce qui entraîne une augmentation des pressions hydrostatiques.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

L'utilisation de la naloxone chez une personne dépendante des opioïdes peut déclencher un syndrome de sevrage aigu des opioïdes caractérisé par des convulsions, des douleurs corporelles, de la diarrhée, de la tachycardie, de la fièvre, un écoulement nasal, des éternuements, une piloérection, de la transpiration, des bâillements, des nausées ou des vomissements, de la nervosité, de l'agitation, de l'irritabilité, un comportement agressif, des frissons ou des tremblements, des crampes abdominales, de la faiblesse et une augmentation de la pression artérielle.

Les soignants doivent toujours être prêts à faire face à d'éventuelles réactions agressives et à aider le patient à minimiser les dommages. Par exemple, un patient doit être placé en décubitus latéral pour éviter qu'il ne s'étouffe en cas de vomissements. En cas de convulsions, il convient d'éloigner les objets tranchants ou dangereux afin de protéger le patient contre les blessures, mais il ne faut pas maintenir le patient au sol pour tenter d'arrêter ses mouvements. En outre, il ne faut rien mettre dans la bouche, y compris les doigts, car cela peut entraîner un étouffement.

KLOXXADO n'est pas indiqué chez les enfants. L'administration de doses élevées de naloxone à des nouveau-nés dépendants des opioïdes pourrait déclencher un syndrome de sevrage aigu aux opioïdes, susceptible de menacer le pronostic vital s'il n'est pas correctement traité (voir [7.1.3 Enfants](#)).

La naloxone ne doit être utilisée chez les femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue. La naloxone pourrait déclencher un syndrome de sevrage aigu des opioïdes chez la femme enceinte dépendante des opioïdes, ce qui pourrait précipiter le travail prématuré ou la détresse fœtale (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

Oreille/nez/gorge

L'efficacité de KLOXXADO n'a pas été évaluée chez les personnes présentant des conditions intranasales telles qu'une anatomie nasale anormale, des symptômes nasaux, ou chez celles qui ont eu un produit vaporisé dans la cavité nasale avant l'administration de la naloxone. On ne sait pas si ces conditions affectent l'efficacité de la naloxone. Cependant, les bénéfices de l'administration de KLOXXADO dans ces situations l'emportent sur les risques de ne pas l'administrer.

Système nerveux

La durée d'action de la plupart des opioïdes peut dépasser celle de KLOXXADO, entraînant un retour de la dépression du système nerveux central après une amélioration initiale des symptômes (voir [Toxicité](#)

de rebond des opioïdes). Il est donc essentiel de demander une aide d'urgence (en appelant le 911) lors de l'utilisation de KLOXXADO et de maintenir le patient sous surveillance continue. Administrer des doses supplémentaires de KLOXXADO si le patient ne répond pas de manière adéquate à KLOXXADO ou s'il reprend conscience et redevient inconscient, si nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Des mesures de soutien et/ou de réanimation supplémentaires peuvent être utiles en attendant l'aide médicale d'urgence.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

La naloxone traverse le placenta et peut précipiter un syndrome de sevrage opioïde aigu chez la femme enceinte, ce qui peut entraîner un travail prématuré ou une détresse fœtale. Le fœtus doit être évalué pour détecter tout signe de détresse après l'utilisation de KLOXXADO. Une surveillance attentive est nécessaire jusqu'à ce que le fœtus et la mère soient stabilisés. Les données disponibles issues d'études de cohortes rétrospectives sur l'utilisation de la naloxone chez les femmes enceintes n'ont pas identifié de risque de malformations congénitales majeures associé au médicament.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune information concernant la présence de naloxone dans le lait humain, les effets de la naloxone sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Des études menées chez des mères allaitantes ont montré que la naloxone n'affecte pas les taux d'hormones prolactine ou ocytocine. La naloxone est peu disponible par voie orale et il est peu probable qu'elle affecte le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

KLOXXADO n'est pas indiqué chez les enfants. Chez les enfants dépendants des opioïdes (y compris les nouveau-nés), l'administration de chlorhydrate de naloxone peut entraîner une inversion abrupte et complète des effets des opioïdes, précipitant un syndrome de sevrage opioïde aigu. Le syndrome de sevrage aigu des opioïdes chez les nouveau-nés se manifeste par des convulsions, des crises d'épilepsie, des pleurs excessifs et des réflexes hyperactifs, entre autres signes, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital s'ils ne sont pas reconnus et traités correctement.

Si la naloxone est prescrite pour une utilisation chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans, il est recommandé de prescrire plusieurs doses plus faibles de naloxone dans une formulation alternative qui peut être dosée en fonction du poids et titrée en fonction de l'effet (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1.4 Personnes âgées

En général, l'utilisation de médicaments chez les patients âgés doit être prudente, compte tenu de la plus grande fréquence de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez les nourrissons âgés de moins de 4 semaines qui ont reçu régulièrement des opioïdes, le syndrome de sevrage aigu soudain aux opioïdes peut mettre leur vie en danger s'il n'est pas traité correctement. Les signes et symptômes comprennent des convulsions, des pleurs plus abondants que d'habitude et une augmentation des réflexes.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Dans deux études pharmacocinétiques, 47 volontaires adultes en bonne santé ont été exposés à une dose unique de KLOXXADO, une vaporisation dans une narine. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez deux sujets chacun : douleurs abdominales, asthénie, vertiges, céphalées, gêne nasale et présyncope. Des signes d'inflammation et de congestion nasale ont été observés lors de l'évaluation des tissus locaux pour l'irritation nasale.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

[Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation du chlorhydrate de naloxone injectable dans le cadre postopératoire. Comme ces réactions sont rapportées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament : hypotension, hypertension, tachycardie et fibrillation ventriculaires, dyspnée, œdème pulmonaire et arrêt cardiaque. Des cas de décès, de coma et d'encéphalopathie ont été rapportés comme séquelles de ces événements. Des doses excessives de chlorhydrate de naloxone administrées à des patients en période postopératoire ont entraîné une inversion significative de l'analgésie et ont provoqué une agitation.

L'inversion brutale des effets des opioïdes chez des personnes qui en étaient dépendantes a précipité un syndrome de sevrage aigu. Les signes et symptômes ont été les suivants : convulsions, réactions agressives, douleurs corporelles, fièvre, transpiration, écoulement nasal, éternuements, piloérection, bâillements, faiblesse, frissons ou tremblements, nervosité, agitation ou irritabilité, diarrhée, nausées ou vomissements, crampes abdominales, augmentation de la tension artérielle et tachycardie. Chez certains patients, un comportement agressif s'est manifesté lors de l'inversion brutale d'un surdosage en opioïdes. Chez le nouveau-né, le sevrage des opioïdes s'est traduit par des convulsions, des pleurs excessifs et des réflexes hyperactifs (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Les événements suivants, les plus fréquemment rapportés (par ordre décroissant de fréquence), ont été identifiés principalement lors de l'utilisation post-approbation du chlorhydrate de naloxone (toutes voies d'administration et toutes doses) : syndrome de sevrage, vomissements, absence de réaction aux stimuli, inefficacité du médicament, agitation, somnolence et perte de conscience.

9 Interactions médicamenteuses

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de KLOXXADO avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de naloxone est un antagoniste des opioïdes qui s'oppose aux effets des opioïdes en entrant en compétition pour les mêmes sites récepteurs. L'administration de chlorhydrate de naloxone inverse les effets des opioïdes, notamment la dépression respiratoire, la sédation et l'hypotension.

10.2 Pharmacodynamie

Le délai d'apparition et la durée d'action de KLOXXADO dépendent de la dose, de la puissance et de la voie d'administration de l'opioïde antagoniste.

10.3 Pharmacocinétique

Dans deux études pharmacocinétiques menées chez 24 volontaires adultes sains pour chaque étude, la biodisponibilité (BD) d'une dose unique de 8 mg (un vaporisateur) de KLOXXADO a été comparée à celle d'une dose intramusculaire unique de 0,4 mg et d'une dose intraveineuse unique de 2 mg de naloxone. Les profils de concentration plasmatique de naloxone en fonction du temps sont présentés dans la figure 1. Les paramètres pharmacocinétiques de la naloxone sont résumés dans le tableau 2.

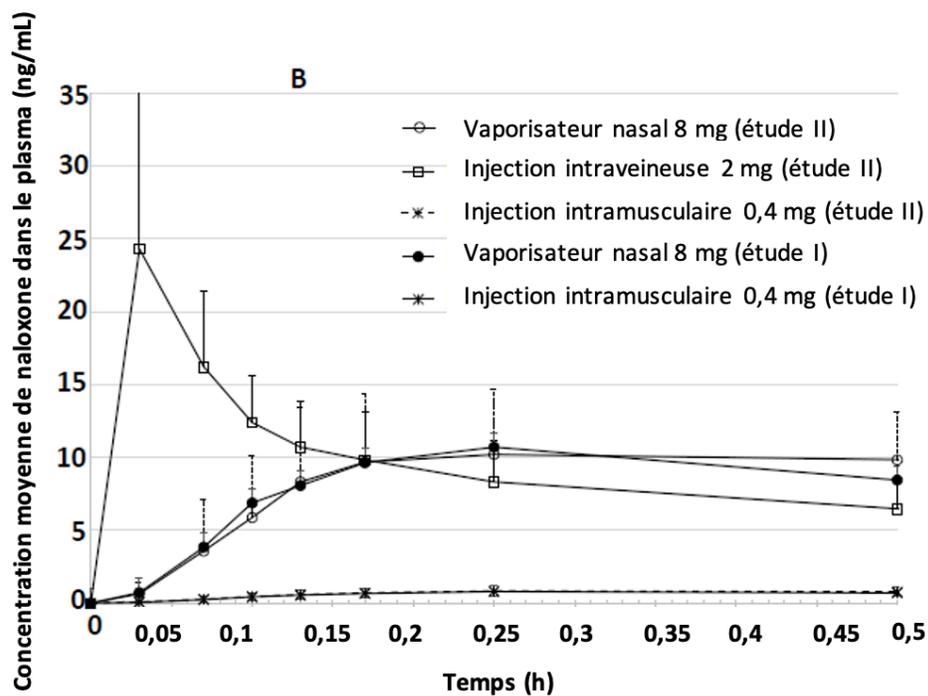
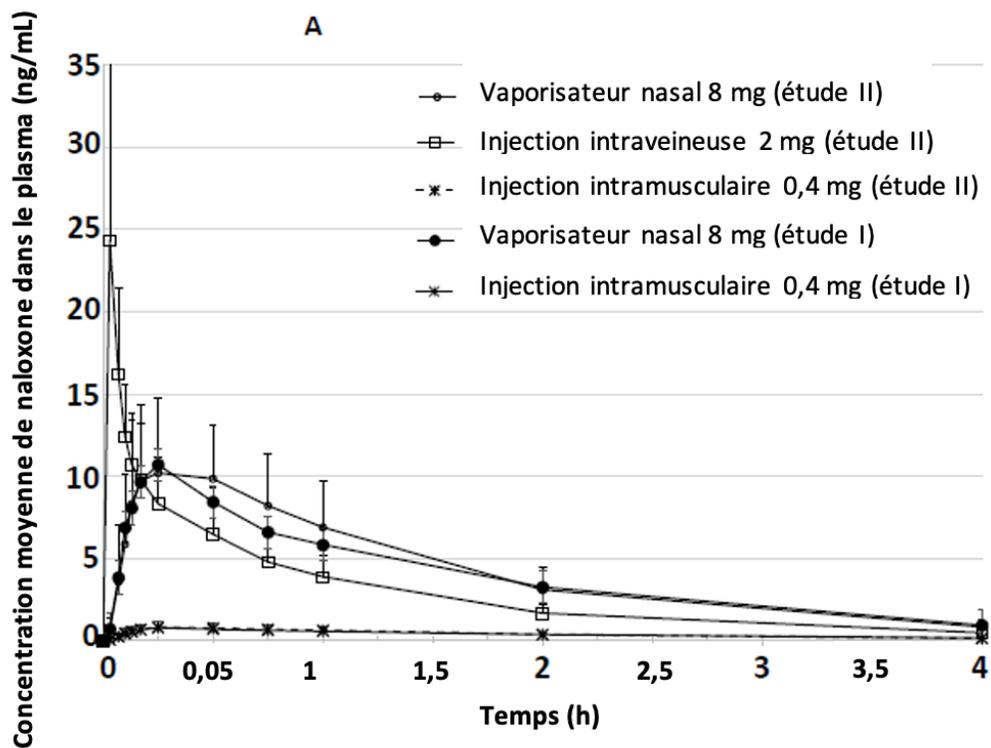


Figure 1 : Profils de concentration plasmatique moyenne \pm SD en fonction du temps de la naloxone après l'administration d'une dose unique par voie intranasale ou intramusculaire/intraveineuse chez des sujets sains (A : 0 à 4 h et B : 0 à 30 min).

Tableau 2 - Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens (CV %) de la naloxone après administration d'une dose unique par voie intranasale et par voie intramusculaire ou intraveineuse chez des sujets sains

Paramètre	KLOXXADO 8 mg		Injection intramusculaire 0,4 mg		Injection intraveineuse 2 mg
	Étude I	Étude II	Étude I	Étude II	
N	24	23¹	24	23¹	24
T_{max} (h)²	0,25 (0,10 – 1,00)	0,25 (0,10 – 1,00)	0,25 (0,13 – 1,00)	0,25 (0,10 – 1,00)	NA
C_{max} (ng•h/mL)	12,3 (55,4)	12,8 (37,0)	0,876 (36,7)	0,910 (36,8)	26,2 (82,4) ⁶
ASC_{last} (ng•h/mL)	18,0 (29,6)	18,4 (33,4)	1,82 (24,0)	1,87 (24,7)	12,7 (26,6)
ASC_{0-inf} (ng•h/mL)	16,7 (31,9) ³	19,0 (32,7) ⁴	1,94 (20,9) ⁵	1,95 (21,9)	12,8 (27,5)
t_{1/2} (h)	2,69 (69,9)	1,76 (39,7) ⁴	1,41 (20,0) ⁵	1,40 (38,9)	1,22 (16,4)
Dose normalisée BD relatif (%) vs injection i.m.	41,6	47,4	100	100	SO
BA absolu normalisé à la dose (%) vs injection i.v.	SO	36,6	SO	77,2	100

SO= Sans objet

¹ N=23 en raison du retrait d'un sujet.

² Le T_{max} est indiqué en tant que médiane (minimum - maximum).

³ N=15

⁴ N=19

⁵ N=22 pour l'ASC_{0-inf} et le t_{1/2}

⁶ La C_{max} de la solution injectable intraveineuse 2 mg a été observée à partir du premier temps d'échantillonnage, 2 minutes après l'administration de la dose.

Absorption

Le T_{max} médian (15 min) de la naloxone après l'administration d'une dose unique de 8 mg de KLOXXADO en vaporisateur nasal était le même qu'après l'administration d'une dose intramusculaire unique de 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone.

La biodisponibilité relative de la naloxone normalisée en fonction de la dose après l'administration d'une dose unique de 8 mg de KLOXXADO était de 42 à 47 % par rapport à l'administration d'une dose

intramusculaire unique de 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone. La biodisponibilité absolue de la naloxone après l'administration d'une dose unique de 8 mg de KLOXXADO en vaporisateur nasal était de 37 % par rapport à l'administration d'une dose intraveineuse unique de 2 mg de chlorhydrate de naloxone.

Distribution

Après administration parentérale, la naloxone est distribuée dans l'organisme et traverse facilement le placenta. La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible. L'albumine plasmatique est le principal constituant de la liaison, mais la naloxone se lie également de manière significative à des constituants plasmatiques autres que l'albumine. On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel.

Métabolisme

Le chlorhydrate de naloxone est métabolisé dans le foie, principalement par conjugaison glucuronide, le naloxone-3-glucuronide étant le principal métabolite.

Élimination

Après une seule administration intranasale de KLOXXADO, la demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de la naloxone dans le plasma était de 1,8 (39,7 % CV) à 2,7 (69,6 % CV) heures. Le $t_{1/2}$ moyen était de 1,4 (38,9 % CV) à 1,4 (20,0 % CV) heures pour une injection intramusculaire de 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone et de 1,2 (16,4 % CV) heures pour une injection intraveineuse de 2 mg de chlorhydrate de naloxone. Dans une étude néonatale sur le chlorhydrate de naloxone, la demi-vie plasmatique moyenne (\pm SD) a été de $3,1 \pm 0,5$ heures.

Après une dose orale ou intraveineuse, environ 25 à 40 % de la naloxone est excrétée sous forme de métabolites dans les urines dans les 6 heures, environ 50 % dans les 24 heures et 60 à 70 % dans les 72 heures.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conservez KLOXXADO dans le blister et les boîtes fournis.

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

KLOXXADO n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

12 Particularités de manipulation du produit

KLOXXADO gèle à des températures inférieures à -15 °C. Dans ce cas, l'appareil ne se pulvérise pas. Si KLOXXADO est gelé et qu'il est nécessaire en cas d'urgence, n'attendez PAS que KLOXXADO dégèle.

Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence. Cependant, KLOXXADO peut être décongelé en le laissant reposer à température ambiante pendant 15 minutes, et il peut encore être utilisé s'il a été décongelé après avoir été congelé.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : chlorhydrate de naloxone

Nom chimique : Chlorhydrate de 4,5 α -époxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-ényl) morphinan-6-one

Chlorhydrate de 17-allyl-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one

Chlorhydrate de (-)-17-Allyl-6-désoxy-7, 8-dihydro-14-hydroxy-6-oxo-17-normorphine

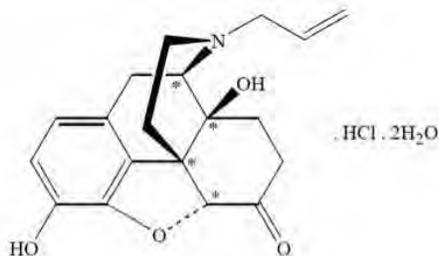
Chlorhydrate de (-)-(5R, 14S)-9 α -Allyl-4,5-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one

Chlorhydrate de 1-N-Allyl-14-hydroxynordihydromorphinone

Chlorhydrate de N-Allylnoroxymorphone

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₁NO₄·HCl; 399,9 g/mol

Structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de naloxone se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il est facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool (96 %) et pratiquement insoluble dans le toluène (Ph Eur). Soluble dans l'eau, dans les acides dilués et dans les alcalis forts; légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme (USP).

Norme pharmaceutique : USP

14 Études cliniques

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication initiale de la naloxone a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Génotoxicité

La naloxone s'est révélée faiblement positive dans le test de mutagénicité d'Ames et dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains, mais négative dans le test de mutagénicité HGPRT *in vitro* sur cellules de hamster chinois V79 et dans l'étude d'aberration chromosomique *in vivo* sur moelle osseuse de rat.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel cancérigène de la naloxone.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Étude sur les animaux juvéniles : Dans une étude sur des animaux juvéniles, des rats juvéniles mâles et femelles ont reçu une dose intranasale unique de solution saline, d'un véhicule composé de 20 % d'alcool et de 5 % de propylène glycol, ou de naloxone (123 mg/kg, 185 mg/kg et 246 mg/kg) au 7^e jour postnatal (JPN 7). Il n'y a pas eu de résultats liés à l'article test sur la maturation sexuelle, la neuroapoptose ou sur un nombre limité de paramètres neurocognitifs comprenant les interactions sociales ainsi que l'apprentissage et la mémoire.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **KLOXXADO**^{MD}

Vaporisateur nasal de chlorhydrate de naloxone

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **KLOXXADO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **KLOXXADO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- Il faut toujours **faire appel à une aide médicale immédiate** lors de l'administration de **KLOXXADO**, en particulier lorsque **KLOXXADO** est administré à un nourrisson ou à une femme enceinte.

À quoi sert **KLOXXADO** :

KLOXXADO est utilisé chez les adultes pour traiter une surdose d'opioïdes. Il peut être utilisé pour inverser les effets d'une surdose jusqu'à l'arrivée de l'aide médicale. Les signes d'une surdose d'opioïdes sont les suivants :

- difficultés à respirer ou absence de respiration
- somnolence extrême
- peau pâle et moite
- battements de cœur lents ou inexistant
- perte de connaissance
- incapacité à être réveillé par le toucher, en secouant les épaules ou en criant
- pupilles très petites, comme un point d'épingle

Comment fonctionne **KLOXXADO** :

Les médicaments opioïdes agissent sur des récepteurs spécifiques présents dans le cerveau et le système nerveux. Lorsque ces médicaments se fixent sur ces récepteurs, ils réduisent l'intensité de la douleur ressentie. La prise d'une trop grande quantité d'opioïdes peut entraîner une surdose et empêcher une personne de respirer. **KLOXXADO** empêche les opioïdes de se fixer sur les récepteurs, ce qui inverse les effets et les symptômes des surdoses.

Les ingrédients de **KLOXXADO** sont :

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de naloxone

Ingrédients non médicinaux : Alcool déshydraté (éthanol), édétate disodique dihydraté (EDTA), acide

chlorhydrique, propylène glycol, eau purifiée et hydroxyde de sodium.

KLOXXADO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Vaporisateur, dose mesurée : 8 mg / 0,1 mL

N'utilisez pas KLOXXADO dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de naloxone ou à l'un des ingrédients de KLOXXADO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KLOXXADO, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez d'une maladie cardiaque ou de tout autre problème cardiaque
- si vous êtes enceinte ou pensez l'être; l'utilisation de KLOXXADO peut provoquer des troubles chez votre enfant à naître. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous utilisez KLOXXADO pendant votre grossesse.
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si KLOXXADO passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Sevrage des opioïdes : L'utilisation de la naloxone sur une personne dépendante aux opioïdes peut provoquer un sevrage. Soyez toujours prêt à faire face à un comportement agressif potentiel. La personne recevant KLOXXADO peut présenter des symptômes de sevrage tels que :

- douleurs corporelles, crampes d'estomac, faiblesse
- diarrhée
- rythme cardiaque rapide
- fièvre
- écoulement nasal, éternuements
- chair de poule, frissons ou tremblements
- transpiration
- bâillements
- nausées ou vomissements
- nervosité
- agitation ou irritabilité
- hypertension artérielle

Si la personne tremble ou a des convulsions, n'essayez pas de la maintenir au sol. Éloignez tout objet tranchant ou dangereux pour éviter les blessures. Si la personne vomit, placez-la sur le côté pour éviter qu'elle ne s'étouffe.

En cas d'urgence, si KLOXXADO est administré à un nourrisson parce qu'il n'y a pas d'autre solution, il peut présenter des symptômes de sevrage supplémentaires, tels que :

- crises d'épilepsie
- pleurs plus fréquents que d'habitude
- réflexes hyperactifs

Ces symptômes peuvent mettre la vie en danger s'ils ne sont pas traités correctement. **Si KLOXXADO est administré à un nourrisson, demandez immédiatement une aide médicale.**

Surdozes non opioïdes : KLOXXADO ne réduit pas les effets d'une surdose causée par des médicaments non opioïdes tels que :

- barbituriques
- les benzodiazépines
- les psychostimulants (par exemple, la cocaïne, les amphétamines ou le méthylphénidate)
- l'alcool

Cependant, il est peu probable que l'administration de KLOXXADO à une personne souffrant d'une surdose non opioïde cause davantage de dommages. **Assurez-vous d'obtenir une aide d'urgence (appelez le 911) immédiatement.**

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec KLOXXADO :

Il n'y a pas d'interactions connues pour KLOXXADO à ce moment.

Comment administrer KLOXXADO :

Points importants :

- KLOXXADO doit être utilisé dans le nez uniquement.
- Ne testez PAS le dispositif KLOXXADO. Conservez KLOXXADO dans son emballage jusqu'à ce que vous en ayez besoin.
- Chaque dispositif KLOXXADO ne contient qu'une seule dose et ne peut être réutilisé.
- KLOXXADO ne remplace pas les soins médicaux d'urgence. Appelez toujours le 911 dès que possible lorsque vous administrez KLOXXADO.
- KLOXXADO gèle à des températures inférieures à -15 °C. Dans ce cas, le dispositif ne se vaporise pas. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence. N'attendez pas que KLOXXADO dégèle.
- Les professionnels de la santé peuvent recommander l'utilisation d'une autre forme de naloxone chez les nouveau-nés ou les enfants de moins de deux ans. En effet, les autres formes de naloxone permettent d'administrer des doses plus faibles.

Étape 1 : Identifier la surdose d'opioïdes et appeler l'aide médicale d'urgence

Vérifiez les signes d'une surdose d'opioïdes :

- La personne ne se réveille pas lorsque vous criez, secouez ses épaules ou frottez fermement le milieu de sa poitrine.
- La respiration est très lente, irrégulière ou s'est arrêtée.
- La partie centrale de l'œil est très petite, comme un point d'épingle.

Appelez le 911 ou demandez à quelqu'un de le faire pour vous.

Allongez la personne sur le dos.

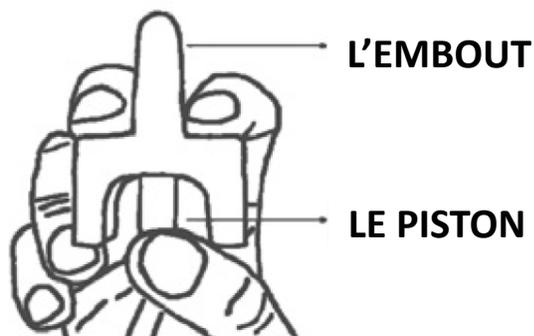
Étape 2 : Administrer KLOXXADO

Retirez le dispositif de l'emballage. **NE TESTEZ PAS LE DISPOSITIF.** Décollez la languette avec le triangle noir (▲) pour ouvrir la plaquette alvéolée de KLOXXADO vaporisateur nasal.



Inclinez la tête de la personne vers l'arrière et soutenez sa nuque avec votre main.

Tenez le dispositif en plaçant votre pouce sur la partie inférieure du piston et vos premier et deuxième doigts de chaque côté de l'embout. N'exercez aucune pression tant que vous n'êtes pas prêt à administrer la dose.



Insérez délicatement l'embout dans une narine. Vos doigts doivent se trouver tout contre le nez.



Appuyez fermement sur le piston avec votre pouce pour administrer la dose.



Retirez le dispositif de la narine.

Étape 3 : Évaluation et soutien

Mettez la personne sur le côté (position de récupération) après l'administration de KLOXXADO vaporisateur nasal. Surveillez attentivement la personne.



**Le genou empêche le corps
de rouler sur le ventre**

La main soutient la tête

Si la personne ne se réveille pas ou ne commence pas à respirer normalement dans les 2 à 3 minutes, une autre dose peut être administrée. **Répétez l'étape 2 dans l'autre narine**, en utilisant un nouveau vaporisateur nasal KLOXXADO.

Vous pouvez administrer une dose toutes les 2 ou 3 minutes si vous en avez plus à disposition et si vous en avez besoin. **Alternez les narines à chaque dose.**

Si nécessaire, **prenez des mesures de soutien et/ou de réanimation supplémentaires**, si vous savez le faire, en attendant l'aide médicale d'urgence.

Remettez le vaporisateur nasal KLOXXADO usagé dans sa boîte. Jetez (éliminez) le vaporisateur nasal KLOXXADO usagé dans un endroit hors de la portée des enfants.

Dose habituelle :

- Administrer une seule vaporisation de KLOXXADO dans une narine.
- Si la personne ne réagit pas ou réagit puis rechute, des doses supplémentaires de KLOXXADO peuvent être administrées toutes les 2 à 3 minutes dans des narines alternées jusqu'à l'arrivée de l'aide médicale d'urgence.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KLOXXADO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation KLOXXADO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KLOXXADO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Douleurs corporelles, crampes d'estomac, faiblesse
- Diarrhée
- Rythme cardiaque rapide
- Fièvre
- Nez qui coule, éternuements
- Chair de poule, frissons ou tremblements
- Transpiration
- Bâillements
- Nausées ou vomissements
- Nervosité
- Agitation ou irritabilité
- Pression artérielle élevée

Chez les nourrissons de moins de 4 semaines :

- crises d'épilepsie
- pleurs plus fréquents que d'habitude
- réflexes hyperactifs

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver entre 15 et 30 °C.
- Ne pas congeler. KLOXXADO gèle à des températures inférieures à -15 °C. Dans ce cas, KLOXXADO peut être décongelé en le laissant reposer à température ambiante pendant 15 minutes. Il peut encore être utilisé s'il a été décongelé après avoir été congelé.
- Conservez KLOXXADO vaporisateur nasal dans sa boîte jusqu'au moment de l'utilisation à l'abri de la lumière.
- Remplacez KLOXXADO vaporisateur nasal avant la date de péremption indiquée sur la boîte.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur KLOXXADO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant <https://www.hikma.com/> ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-656-0793.

Le présent feuillet été rédigé par Hikma Canada Ltd.

Date d'approbation : 2025-02-12