

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Naloxon B. Braun 0,4 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 1 ml contient 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone (sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 3,54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution claire et incolore

pH : 3,1 – 4,5

Osmolalité : 270 – 310 mOsMol/kg

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

- Inversion complète ou partielle de la dépression du système nerveux central et plus particulièrement de la dépression respiratoire provoquée par des opioïdes naturels ou de synthèse
- Diagnostic de suspicion de surdosage aigu d'opioïdes ou d'intoxication aux opioïdes
- Inversion complète ou partielle de la dépression respiratoire ou de toute autre dépression du système nerveux central chez les nouveau-nés dont la mère a reçu des opioïdes.

4.2 Posologie et mode d'administrationGénéralités

Le produit médicamenteux peut être injecté par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) ou être administré au moyen d'une perfusion intraveineuse.

Pour les incompatibilités et les instructions concernant la dilution du produit avant administration, voir rubriques 6.2 et 6.6.

L'administration intramusculaire de Naloxon B. Braun ne doit être pratiquée que dans les cas où l'administration intraveineuse est impossible.

L'effet le plus rapide est obtenu au moyen d'une administration intraveineuse, de sorte que ce mode d'administration est recommandé dans les cas aigus.

Lorsque Naloxon B. Braun est administré par voie intramusculaire, il convient de ne pas oublier que le début de l'action est plus tardif que lors d'une injection intraveineuse ; toutefois, l'administration intramusculaire possède une action plus longue que l'administration intraveineuse. La durée de l'action dépend de la dose et de la voie d'administration du chlorhydrate de naloxone et varie de 45 minutes à 4 heures.

En outre, il convient de prendre en considération le fait que les doses administrées par voie intramusculaire sont généralement plus élevées que les doses administrées par voie intraveineuse et que la posologie doit être adaptée à chaque patient.

Il est possible que la durée de l'effet de certains opioïdes (dextropropoxyphène, dihydrocodéine, méthadone, par ex.) soit supérieure à celle du chlorhydrate de naloxone, de sorte que les patients doivent être surveillés en permanence et que des doses répétées doivent être administrées si nécessaire.

Inversion complète ou partielle de la dépression du système nerveux central et plus particulièrement de la dépression respiratoire provoquées par des opioïdes naturels ou de synthèse

Adultes

La posologie est déterminée pour chaque patient afin d'obtenir une réponse respiratoire optimale tout en maintenant l'analgésie adéquate. Une injection intraveineuse de 0,1 à 0,2 mg de chlorhydrate de naloxone (env. 1,5-3 µg/kg) suffit généralement. Si nécessaire, des injections intraveineuses supplémentaires de 0,1 mg peuvent être administrées à 2 minutes d'intervalle jusqu'à ce qu'une respiration et un état de conscience satisfaisants soient obtenus. Une injection supplémentaire peut à nouveau être nécessaire 1 à 2 heures plus tard, selon le type de substance active à neutraliser (effet rapide ou libération prolongée), la quantité administrée et le moment et le mode d'administration. Naloxon B. Braun peut également être administré en perfusion intraveineuse.

Perfusion : la durée d'action de certains opioïdes est supérieure à celle du bolus intraveineux de chlorhydrate de naloxone. Par conséquent, dans les cas où il est avéré que la dépression est causée par de telles substances ou s'il existe une raison de le suspecter, le chlorhydrate de naloxone doit être administré en perfusion continue. Le débit de la perfusion sera déterminé en fonction du patient, de la réponse du patient au bolus intraveineux et de la réaction du patient à la perfusion intraveineuse. L'utilisation de la perfusion intraveineuse continue doit être envisagée avec prudence et une assistance respiratoire doit être appliquée si nécessaire.

Enfants

Au départ, 0,01-0,02 mg de chlorhydrate de naloxone par kg, à intervalles de 2 à 3 minutes jusqu'à ce qu'une respiration et un état de conscience satisfaisants soient obtenus. Des doses supplémentaires peuvent être nécessaires à intervalles de 1 à 2 heures, selon la réponse du patient et la dose et la durée d'action de l'opioïde administré.

Diagnostic et traitement de suspicion de surdosage aigu d'opioïdes ou d'intoxication aux opioïdes

Adultes

La dose initiale est généralement de 0,4-2 mg de chlorhydrate de naloxone en intraveineuse. Si l'amélioration souhaitée de la dépression respiratoire n'est pas obtenue immédiatement après l'administration intraveineuse, les injections peuvent être répétées à intervalles de 2 à 3 minutes. Naloxon B. Braun peut également être injecté par voie intramusculaire (dose initiale généralement de 0,4-2 mg) si l'administration intraveineuse est impossible. Si 10 mg de chlorhydrate de naloxone ne produisent pas une amélioration suffisante, cela suggère que la dépression est totalement ou partiellement due à des troubles pathologiques ou à des substances actives autres que les opioïdes.

Enfants

La dose de départ habituelle est de 0,01 mg de chlorhydrate de naloxone par kg en intraveineuse. Si la réponse clinique satisfaisante n'est pas obtenue, la dose peut être augmentée à 0,1 mg/kg lors de l'injection suivante. Selon le patient, une perfusion intraveineuse peut également être nécessaire. Si l'administration intraveineuse est impossible, Naloxon B. Braun peut également être injecté par voie intramusculaire (dose initiale de 0,01 mg/kg) en plusieurs doses.

Inversion de la dépression respiratoire ou de toute autre dépression du système nerveux central chez les nouveau-nés dont la mère a reçu des opioïdes

La dose habituelle est de 0,01 mg de chlorhydrate de naloxone par kg en intraveineuse. Si la fonction respiratoire ne revient pas à un niveau satisfaisant avec cette dose, l'injection peut être répétée à intervalles de 2 à 3 minutes. Si l'administration intraveineuse est impossible, Naloxon B. Braun peut

également être injecté par voie intramusculaire (dose initiale de 0,01 mg/kg).

Personnes âgées

Chez les patients âgés atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante ou recevant des médicaments potentiellement cardiotoxiques, Naloxon B. Braun doit être utilisé avec prudence car des effets indésirables cardiovasculaires graves tels qu'une tachycardie ventriculaire et une fibrillation sont survenues après une intervention chirurgicale chez des patients ayant reçu du chlorhydrate de naloxone.

4.3 Contre-indications

Naloxon B. Braun est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au chlorhydrate de naloxone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Naloxon B. Braun doit être administré avec prudence aux patients ayant reçu des doses élevées d'opioïdes ou physiquement dépendants aux opioïdes. Une inversion trop rapide de l'effet opioïde peut provoquer un syndrome de sevrage aigu chez ces patients. De l'hypertension, des arythmies cardiaques, un œdème pulmonaire et un arrêt cardiaque ont été décrits. Le même principe s'applique aux nouveau-nés de ces patients.

Les patients qui répondent de manière satisfaisante au chlorhydrate de naloxone doivent être surveillés de près. L'effet des opioïdes peut durer plus longtemps que l'effet du chlorhydrate de naloxone, de sorte que de nouvelles injections peuvent s'avérer nécessaires.

Le chlorhydrate de naloxone n'est pas efficace dans le cas d'une dépression centrale causée par d'autres agents que les opioïdes. L'inversion de la dépression respiratoire induite par la buprénorphine peut être incomplète. Si la réponse est incomplète, la respiration doit bénéficier d'une assistance mécanique.

Si des opioïdes ont été utilisés lors d'une intervention chirurgicale, il convient d'éviter d'administrer une dose excessive de chlorhydrate de naloxone, car il peut provoquer de l'excitation, augmenter la tension artérielle et provoquer une inversion cliniquement importante de l'analgésie. Une inversion trop rapide de l'effet des opioïdes peut provoquer des nausées, des vomissements, de la transpiration ou de la tachycardie.

Des cas d'hypotension, d'hypertension, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation et d'œdème pulmonaire provoqués par le chlorhydrate de naloxone ont été signalés. Ces effets indésirables ont été observés après une intervention chirurgicale, généralement chez des patients qui étaient atteints de maladies cardiovasculaires ou qui avaient pris des médicaments aux effets indésirables cardiovasculaires similaires. Bien qu'aucune relation causale directe n'ait été mise en évidence, la prudence s'impose lors de l'administration de Naloxon B. Braun à des patients atteints de maladies cardiaques ou prenant des médicaments relativement cardiotoxiques provoquant une tachycardie ventriculaire, une fibrillation et un arrêt cardiaque (cocaïne, métamphétamine, antidépresseurs cycliques, inhibiteurs des canaux calciques, bêtabloquants ou digoxine, par ex.). Voir rubrique 4.8.

Ce produit médicamenteux contient 3,8 mmol (88,5 mg) de sodium par dose quotidienne maximale, soit 10 mg de chlorhydrate de naloxone. Cet élément doit être pris en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'effet du chlorhydrate de naloxone est dû à l'interaction avec les opioïdes et les antagonistes des

opioïdes. Lors de l'administration à des sujets atteints d'une dépendance aux opioïdes, l'administration de chlorhydrate de naloxone peut parfois provoquer l'apparition de symptômes de sevrage marqués. De l'hypertension, des arythmies cardiaques, un œdème pulmonaire et un arrêt cardiaque ont été décrits.

Il n'existe aucune interaction avec les barbituriques et les tranquillisants lors de l'administration d'une dose standard de chlorhydrate de naloxone.

Les données sur l'interaction avec l'alcool ne sont pas unanimes. Chez les patients présentant diverses intoxications à la suite de la prise d'opioïdes et de sédatifs ou d'alcool, il est possible d'observer un résultat moins rapide après l'administration de chlorhydrate de naloxone, selon la cause de l'intoxication.

Lors de l'administration de chlorhydrate de naloxone à des patients ayant reçu de la buprénorphine comme analgésique, une analgésie complète peut être restaurée. Cet effet résulterait de la courbe dose-réponse en forme de cloche de la buprénorphine avec diminution de l'analgésie lors de l'administration de doses élevées. Cependant, l'inversion de la dépression respiratoire provoquée par la buprénorphine est limitée.

Une hypertension sévère a été rapportée lors de l'administration de chlorhydrate de naloxone dans des cas de coma dus à un surdosage de clonidine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques disponibles concernant la prise de chlorhydrate de naloxone pendant la grossesse sont insuffisantes. Les études sur des animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu. Sauf nécessité évidente, le produit médicamenteux ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Le chlorhydrate de naloxone peut provoquer des symptômes de sevrage chez les nouveau-nés (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Nous ignorons si le chlorhydrate de naloxone passe dans le lait maternel et nous n'avons pas déterminé si les nourrissons allaités sont affectés par le chlorhydrate de naloxone. Par conséquent, l'allaitement doit être évité au cours des 24 heures suivant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui ont reçu du chlorhydrate de naloxone afin d'inverser les effets des opioïdes doivent être mis en garde afin de ne pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou pratiquer une activité physique ou mentale exigeante pendant au moins 24 heures, étant donné que les effets des opioïdes peuvent se manifester à nouveau.

4.8 Effets indésirables

La terminologie suivante est utilisée en ce qui concerne la fréquence :

Très fréquent : $\geq 1/10$;

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Peu fréquent : $\geq 1/1,000$, $< 1/100$;

Rare : $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$;

Très rare : $< 1/10,000$;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions allergiques (urticaire, rhinite, dyspnée, œdème de Quincke), choc

anaphylactique

Affections du système nerveux

Fréquent : Vertiges, céphalée
Peu fréquent : Tremblements, sueurs
Rare : Crises d'épilepsie, tension

De rares crises d'épilepsie sont survenues à la suite de l'administration de chlorhydrate de naloxone ; toutefois, une relation causale avec le médicament n'a pas été établie. L'administration d'une dose supérieure aux recommandations après une intervention chirurgicale peut provoquer une tension.

Affections cardiaques

Fréquent : Tachycardie
Peu fréquent : Arythmie, bradycardie
Très rare : Fibrillation, arrêt cardiaque

Affections vasculaires

Fréquent : Hypotension, hypertension

L'hypotension, l'hypertension et l'arythmie cardiaque (y compris une tachycardie ventriculaire et une fibrillation) sont également survenues lors de l'administration de chlorhydrate de naloxone après une intervention chirurgicale. Des effets cardiovasculaires indésirables se sont manifestés le plus fréquemment après une intervention chirurgicale chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante ou recevant d'autres médicaments produisant des effets indésirables cardiovasculaires similaires.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : Œdème pulmonaire

Un œdème pulmonaire est également survenu lors de l'utilisation de chlorhydrate de naloxone après une intervention chirurgicale.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Nausées
Fréquent : Vomissements
Peu fréquent : Diarrhée, sécheresse buccale

Des nausées et des vomissements ont été rapportés après une intervention chirurgicale chez des patients ayant reçu des doses supérieures aux recommandations. Toutefois, une relation causale n'a pas été établie et les symptômes peuvent être le signe d'une neutralisation trop rapide de l'effet opioïde.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : Érythème polymorphe

Un cas d'érythème polymorphe disparu rapidement après l'arrêt de l'administration de chlorhydrate de naloxone.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Douleurs postopératoires
Peu fréquent : Hyperventilation, irritation de la paroi vasculaire (après une administration intraveineuse) ; irritation locale et inflammation (après une administration intramusculaire).

L'administration d'une dose supérieure aux recommandations après une intervention chirurgicale peut

provoquer la réapparition de la douleur.
Une inversion rapide de l'effet opioïde peut induire une hyperventilation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Étant donné l'indication et la large marge thérapeutique, un surdosage n'est pas à prévoir. Des doses uniques de 10 mg de chlorhydrate de naloxone par intraveineuse ont été tolérées sans effets indésirables ni modifications des valeurs de laboratoire. L'administration d'une dose supérieure aux recommandations après une intervention chirurgicale peut provoquer le retour de la douleur et l'apparition de tension.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidotes
Code ATC : V03AB15

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le chlorhydrate de naloxone, un dérivé semisynthétique de la morphine (N-allyl-nor-oxymorphone), est un antagoniste des opioïdes spécifique qui agit en compétition au niveau des récepteurs opioïdes. Il révèle une très grande affinité pour les sites récepteurs opioïdes et par conséquent, supprime les agonistes des opioïdes et les antagonistes partiels des opioïdes tels que, par exemple, la pentazocine, mais aussi la nalorphine. Le chlorhydrate de naloxone ne neutralise pas la dépression centrale provoquée par des hypnotiques ou par d'autres agents non opioïdes et au contraire d'autres antagonistes des opioïdes, ne possède pas les propriétés « agonistes » ressemblant à celles de la morphine. Même des doses élevées du médicament (10 fois la dose thérapeutique habituelle) provoquent une analgésie négligeable, à savoir uniquement une légère somnolence, sans dépression respiratoire, effets psychotomimétiques, modifications circulatoires ou myosis. En l'absence d'effets opioïdes ou agonistes d'autres antagonistes des opioïdes, il ne montre fondamentalement aucune activité pharmacologique. Comme le chlorhydrate de naloxone, au contraire de la nalorphine, n'exacerbe pas la dépression respiratoire provoquée par d'autres substances, il peut également être utilisé pour le diagnostic différentiel.

Il n'a pas été montré que le chlorhydrate de naloxone engendrait une tolérance ou provoquait une dépendance physique ou mentale.

En cas de dépendance aux opioïdes, l'administration de chlorhydrate de naloxone renforce les symptômes de la dépendance physique. Lorsque le chlorhydrate de naloxone est administré par intraveineuse, son effet pharmacologique est généralement visible dans un délai de deux minutes. La durée de l'effet antagoniste dépend de la dose, mais il est en général de 1 à 4 heures. La nécessité de doses répétées dépend de la quantité, du type et de la voie d'administration de l'opioïde à neutraliser.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le chlorhydrate de naloxone est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal mais il est soumis à un métabolisme de premier passage important et est rapidement désactivé à la suite d'une administration orale. Bien que le médicament soit efficace par voie orale, des doses beaucoup plus

élevées que par administration parentérale sont nécessaires afin d'obtenir une neutralisation complète des opioïdes. Par conséquent, le chlorhydrate de naloxone est administré par voie parentérale.

Distribution

Après administration parentérale, le chlorhydrate de naloxone est rapidement distribué dans les tissus et les fluides corporels, en particulier dans le cerveau, car il est hautement lipophile. Chez les humains adultes, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 2 l/kg. La liaison aux protéines est de 32 à 45%.

Le chlorhydrate de naloxone traverse facilement le placenta ; toutefois, nous ne savons pas si le chlorhydrate de naloxone est distribué dans le lait maternel.

Biotransformation

Le chlorhydrate de naloxone est rapidement métabolisé dans le foie, principalement par conjugaison avec l'acide glucuronique, et est excrété dans l'urine.

Élimination

Le chlorhydrate de naloxone possède une demi-vie plasmatique brève d'environ 1 à 1,5 heures après administration parentérale. La demi-vie plasmatique chez les nouveau-nés est d'environ 3 heures. La clairance corporelle totale est de 22 ml/min/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique ou répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le chlorhydrate de naloxone s'est révélé faiblement positif dans le test d'Ames et le test in vitro d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain et négatif dans les essais de mutagenèse HGPRT des cellules V79 de hamster chinois et dans l'étude in vivo des aberrations chromosomiques sur la moelle osseuse de rats.

Aucune étude visant à déterminer le potentiel carcinogène du chlorhydrate de naloxone n'a été réalisée à ce jour.

Des modifications dépendantes de la dose ont été observées dans la vitesse du développement neurocomportemental postnatal et des observations cérébrales anormales ont été rapportées chez des rats après une exposition in utero. En outre, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel ont été décrites après une exposition en fin de gestation chez les rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique dilué (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Il est recommandé de ne pas mélanger des perfusions de chlorhydrate de naloxone avec des préparations contenant du bisulfite, du métabisulfite, des anions à chaîne longue ou poids moléculaire élevé ou des solutions avec un pH alcalin. Ce produit médicinal ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après la première ouverture

Le médicament doit être utilisé immédiatement après la première ouverture.

Durée de conservation après dilution

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à moins de 25°C.

Du point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, la durée de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température de 2 à 8°C, hormis si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver les solutions diluées à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre transparent incolore de type I

Boîtes de 5 ou 10 ampoules de 1 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour la perfusion intraveineuse, Naloxon B. Braun est dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 %. 5 ampoules de Naloxon B. Braun (2 mg) par 500 ml donnent 4 µg/ml.

Ce médicament est prévu pour un usage unique.

Veillez procéder à une inspection visuelle du médicament avant de l'utiliser (également après dilution). Utilisez uniquement des solutions claires et incolores ne contenant pratiquement aucune particule.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Allemagne

Adresse postale :

34209 Melsungen, Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE305654

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Effective

Date de première autorisation: 24/04/2007
Date de dernier renouvellement: 17/04/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2017
Date d'approbation : 08/2021