

NALOXONE HYDROCHLORIDE INJECTION USP

0.4 mg/mL

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Opioid Antagonist

CLINICAL PHARMACOLOGY

Naloxone hydrochloride prevents or reverses the effects of opioids, including respiratory depression, sedation, and hypotension. Also, it can reverse the psychosimetic and dyspnoic effects of agonist-antagonists such as pentazocine. Naloxone hydrochloride is an essentially pure opioid antagonist, i.e., it does not possess the agonistic or morphine like properties characteristic of other opioid antagonists; naloxone does not produce respiratory depression, psychosimetic effects or pupillary constriction. In the absence of opioids or agonistic effects of other opioid antagonists it exhibits essentially no pharmacologic activity. Naloxone has not been shown to produce tolerance or to cause physical or psychological dependence. In the presence of physical dependence on opioids naloxone will produce withdrawal symptoms.

While the mechanism of action of naloxone is not fully understood, the preponderance of evidence suggests that naloxone antagonizes the opioid effects by competing for the same receptor sites.

Following parenteral administration naloxone is rapidly distributed in the body. It is metabolized in the liver, primarily by glucuronide conjugation, and excreted in urine.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Naloxone is indicated for the complete or partial reversal of opioid depression, including respiratory depression induced by opioids, including natural and synthetic opioids, propoxyphene, methadone and the agonist-antagonist analgesics nalbuphine, pentazocine and butorphanol. Naloxone is also indicated for the diagnosis of suspected acute opioid overdose.

Naloxone is not effective in counteracting depression due to barbiturates, tranquilizers or other non-opioid anesthetics or sedatives. It has been safely administered to patients who received both opioid and non-opioid drugs.

CONTRAINDICATION

Naloxone is contraindicated in patients known to be hypersensitive to it.

WARNINGS

Naloxone should be administered cautiously to persons, including newborns of dependent mothers, who are known or suspected to be physically dependent on opioids. In such cases an abrupt and complete reversal of opioid effects may precipitate an acute abstinence syndrome. The severity of such a syndrome will depend on the degree of physical dependence and the dose of antagonist administered. In the presence of serious respiratory depression in a physically dependent individual, the antagonist, when indicated, should be administered with extreme care, under close monitoring, by using appropriate titration with smaller doses than usual.

The patient who has satisfactorily responded to naloxone should be kept under continued surveillance and repeated doses of naloxone should be administered as necessary since the duration of action of some opioids may exceed that of naloxone.

Naloxone is not effective against respiratory depression due to non-opioid drugs (see **INDICATIONS AND CLINICAL USE**). It has been safely administered to patients who received both opioid and non-opioid drugs. Reversal of buprenorphine-induced respiratory depression may be incomplete. If an incomplete response occurs, respiration should be mechanically assisted.

Use in Pregnancy

Reproduction studies performed in mice and rats at doses up to 1000 times the human dose revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to naloxone. There are, however, no adequate and well controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, naloxone should be used during pregnancy only if clearly needed.

NURSING MOTHERS

It is not known whether naloxone is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when naloxone is administered to a nursing woman.

PRECAUTIONS

In addition to naloxone other resuscitative measures such as maintenance of a free airway, artificial ventilation, cardiac massage, and vasopressor agents should be available and employed when necessary to counteract acute opioid poisoning.

Several instances of hypotension, hypertension, ventricular tachycardia and fibrillation, and pulmonary edema have been reported. These have occurred in postoperative patients in whom preexisting cardiovascular disorders or other drugs may have contributed to the adverse cardiovascular effects.

Although a direct cause-and-effect relationship has not been established, naloxone should be used with caution in patients with preexisting cardiac disease or patients who have received potentially cardiotoxic drugs. The clinical course should be monitored by ECG.

ADVERSE REACTIONS

Abrupt reversal of opioid depression may result in nausea, vomiting, sweating, tachycardia, increased blood pressure, and tremulousness. In postoperative patients, larger than necessary dosages of naloxone may result in significant reversal of analgesia and in excitement. Hypotension, hypertension, ventricular tachycardia and fibrillation and pulmonary edema have been associated with the use of naloxone postoperatively (see **PRECAUTIONS** and **USAGE IN ADULTS - Post-operative Opioid Depression**). Seizures have been reported to occur infrequently after the administration of naloxone, however, a causal relationship has not been established.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

There is no clinical experience with naloxone overdosage in humans.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

DOSE AND ADMINISTRATION

Naloxone hydrochloride may be administered intravenously (IV), intramuscularly (IM), or subcutaneously (SC). The most rapid onset of action is achieved by intravenous administration, and it is recommended in emergency situations.

Since the duration of action of some opioids may exceed that of naloxone, the patient should be kept under continued surveillance and repeated doses of naloxone should be administered, as necessary.

Intravenous Infusion

Infusion may be useful in cases of overdose with long acting drugs such as methadone and propoxyphene. The infusion rate for adults is approximately 100 mL/hour (0.4 mg/hour). Infusion rate and concentration should be individually adjusted to obtain the desired antagonist effect without fluid overload or production of withdrawal.

Dilution for Intravenous Use

Naloxone may be diluted for intravenous infusion in 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection. The addition of 2 mg of Naloxone Hydrochloride Injection USP in 500 mL of diluent provides a concentration of 4 mcg (0.004 mg/mL). Mixtures should be used within 24 hours. After 24 hours, the remaining unused solution must be discarded. The rate of administration should be titrated in accordance with the patient's response.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Naloxone should not be mixed with preparations containing bisulphite, metabisulphite, long-chain or high-molecular-weight anions, or any solution having an alkaline pH. No drug or chemical agent should be added to naloxone unless its effect on the chemical and physical stability of the solution has first been established.

USAGE IN ADULTS

Opioid Overdosage - Known or Suspected

An initial dose of 0.4 mg to 2 mg of naloxone may be administered intravenously. If the desired degree of counteraction and improvement in respiratory functions is not obtained, it may be repeated at two to three-minute intervals. If no response is observed after 10 mg of naloxone has been administered, the diagnosis of opioid-induced or partial opioid induced toxicity should be questioned. Intramuscular or subcutaneous administration may be necessary if the intravenous route is not available.

Postoperative Opioid Depression

For the partial reversal of opioid depression following the use of opioids during surgery, smaller doses of naloxone are usually sufficient. The dose of naloxone should be titrated according to the patient's response. Naloxone should be injected in increments of 0.1 to 0.2 mg intravenously at two to three-minute intervals to the desired degree of reversal i.e., adequate ventilation and alertness without significant pain or discomfort. Larger than necessary dosage of naloxone may result in significant reversal of analgesia and increase in blood pressure. Similarly, too rapid reversal may induce nausea, vomiting, sweating, or circulatory stress.

Repeat doses of naloxone may be required within one to two-hour intervals depending upon the amount, type (i.e., short or long-acting) and time interval since last administration of opioid. Supplemental intramuscular doses have been shown to produce a longer lasting effect.

USAGE IN CHILDREN

Opioid Overdosage - Known or Suspected

The usual initial dose in children is 0.01 mg/kg body weight given IV. If this dose does not result in the desired degree of clinical improvement, a subsequent dose of 0.1 mg/kg body weight may be administered. If an IV route of administration is not available, naloxone may be administered IM or SC in divided doses. If necessary, naloxone can be diluted with sterile water for injection.

Postoperative Opioid Depression

Follow the recommendations and cautions under "Adult Postoperative Opioid Depression". For the initial reversal of respiratory depression naloxone should be injected in increments of 0.005 mg to 0.01 mg intravenously at two to three-minute intervals to, the desired degree of reversal.

USAGE IN NEONATES

Opioid-Induced Depression

The usual dose is 10 mcg (0.01 mg)/kg body weight administered IV, IM or SC routes. This dose may be repeated in accordance with audit administration guidelines.

SUMMARY OF DOSAGES:

Adults	Opioid Overdose 0.4 to 2 mg IV repeated if necessary at 2 to 3- minute intervals. Postoperative Opioid Depression 0.1 to 0.2 mg IV repeated if necessary at 2 to 3-minute intervals. IV, IM or SC.
Children	Opioid Overdose 0.01 mg/kg IV. If desired degree of improvement is not obtained, 0.1 mg/kg IV may be administered. Naloxone may be diluted with sterile water for injection. Postoperative Opioid Depression 0.005 to 0.01 mg IV repeated if necessary at 2 to 3-minute intervals.
Neonates	Opioid-Induced Depression 0.01 mg/kg IV, IM or SC repeated if necessary at 2 to 3-minute intervals. Naloxone may be diluted with sterile water for injection.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Naloxone Hydrochloride Injection USP, 0.4 mg/mL: Each mL of aqueous injectable solution contains: naloxone hydrochloride 400 mcg (as naloxone hydrochloride dihydrate), sodium chloride, hydrochloric acid to adjust pH, and water for injection.

Naloxone Hydrochloride Injection USP is available in 0.4 mg/mL, 1 mL ampoules, boxes of 10 (discard unused portion).

Naloxone Hydrochloride Injection USP should be stored at 25°C, with excursions permitted to 15°C - 30°C, protected from light. Do not remove the ampoule from the carton until prior to use. Following dilution with 5% Glucose or 0.9% Sodium Chloride, Naloxone Hydrochloride Injection USP can be stored up to 24 hours at room temperature.

Alveda Pharmaceuticals Inc.
Toronto, Ontario
M4T 1L9
1-800-656-0793
www.alvedapharma.com

Rev. March 2014

v1.2

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

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des opioïdes

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Même si le mécanisme d'action n'est pas entièrement compris, tout porte à croire que la naloxone bloque les effets opioïdes en réalisant 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-INDICATION

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

MISES EN GARDE

La naloxone devrait être administrée avec précaution aux personnes connues ou soupçonnées pour leur dépendance physique aux opioïdes, y compris les nourrissons des mères dépendantes. En de tels cas, neutraliser trop subtilement 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, la naloxone, 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 présentent 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.

MISES EN GARDE

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 ce cas n'a 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 **MISES EN GARDE** 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'a pas été établie.

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

On peut administrer le chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. 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 le 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 antagoïde désiré, sans qu'il y ait surcharge liquidienne ni symptômes de sevrage.

Dilution pour perfusion intraveineuse

Dans le cadre d'une perfusion intraveineuse, la naloxone pour injection 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, même 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 subtile 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 **POSOLOGIE CHEZ L'ADULTE - Dépression postopératoire due aux opioïdes**. Pour l'inversion initiale de la dépression respiratoire, la naloxone doit être administrée par incréments de 0,005 à 0,01 mg, par voie intraveineuse, à des intervalles de deux à trois minutes, jusqu'à l'obtention du degré d'inversion désiré.

POSOLOGIE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Dépression causée par les opioïdes

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

SOMMAIRE DES POSOLOGIES

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
	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.
	Dépression postopératoire due aux opioïdes
	0,005 à 0,01 mg i.v. Répéter à intervalles de 2 à 3 minutes, au besoin.
Nouveaux-nés	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.

PRÉSENTATION

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

Chaque mL contient : chlorhydrate de naloxone à 400 mcg (naloxone sous forme de chlorhydrate dihydraté), chlorure de sodium, acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour injection.

Le chlorhydrate de naloxone pour injection USP est offert en boîtes de 10 ampoules de 1 mL à 0,4 mg/mL (**jeu toute portion inutilisée**).

Le chlorhydrate de naloxone pour injection 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%, le chlorhydrate de naloxone pour injection USP se conserve 24 heures à la température ambiante.

Alveda Pharmaceuticals Inc.
Toronto, Ontario
M4T 1L9
1-800-656-0793
www.alvedapharma.com

Rev. mars 2014

v1.2