

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de naloxone anhydre 0,91 mg
Pour 1 ml de solution injectable

Sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté.

Une seringue préremplie de 2 ml contient 1,82 mg de chlorhydrate de naloxone anhydre.

Excipient à effet notoire : une seringue préremplie de 2 ml contient 0,018 g de chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PRENOXAD est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

L'utilisation de PRENOXAD ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

4.2. Posologie et mode d'administration

PRENOXAD pourra être délivré après formation et évaluation par le formateur de l'aptitude de la personne à administrer la naloxone dans les circonstances appropriées.

Dès lors, le formateur doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que la personne formée comprend parfaitement les indications et l'utilisation de PRENOXAD.

Posologie

PRENOXAD est injecté par voie intramusculaire.

La dose initiale est une dose de 0,4 ml.

Si l'état du patient ne s'améliore pas, une nouvelle dose doit être administrée 2 à 3 minutes après la précédente. Une seringue contient 5 doses graduées (voir Mode d'administration).

Population pédiatrique :

PRENOXAD n'est pas indiqué chez l'enfant. L'utilisation d'une forme injectable de naloxone par un professionnel de santé en structure médicalisée doit être privilégiée, afin de définir une dose en fonction du poids et réaliser une titration en fonction de la réponse (voir rubrique 4.4).

Personne âgée :

L'utilisation de PRENOXAD chez la personne âgée ne nécessite pas d'adaptation posologique. Une surveillance après administration est nécessaire.

Patient souffrant d'une insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de naloxone chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies lors des essais cliniques. PRENOXAD doit être utilisé avec précaution chez ces patients qui devront faire l'objet d'une surveillance après administration (voir rubrique 4.4).

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de naloxone chez les patients souffrant d'une maladie hépatique n'ont pas été établies lors d'essais cliniques contrôlés. PRENOXAD doit être administré avec précaution chez ces patients qui devront faire l'objet d'une surveillance après administration (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

PRENOXAD s'administre par voie intramusculaire. Il se présente sous la forme d'une seringue préremplie graduée : chaque graduation correspond à une dose de 0,4 ml. Une seringue contient 5 doses (soit un total de 2 ml de solution).

L'emballage contient deux aiguilles au cas où la première serait endommagée.

La seringue préremplie de PRENOXAD est destinée à un patient unique et pour un seul épisode de surdosage.

Les instructions suivantes doivent être fournies au patient et à son entourage dès la prescription et/ou la dispensation de PRENOXAD :

- Prévenir **immédiatement et systématiquement** les structures d'urgence (appeler le 15 ou le 112).
- Allonger le patient sur le dos.
- Assembler PRENOXAD : enlever le capuchon de la seringue puis fixer une aiguille sur la seringue.
- Tenir la seringue de la même façon qu'un stylo.
- Injecter PRENOXAD à angle droit par rapport à la surface de la peau dans les zones où l'injection intramusculaire peut être pratiquée (muscle extérieur de la cuisse ou haut du bras), directement à travers les vêtements si nécessaire : pousser sur le piston jusqu'à la première graduation (ligne noire), soit une dose.
- Retirer l'aiguille du muscle et remettre la seringue dans la boîte de PRENOXAD : ne pas retirer l'aiguille de la seringue ni remettre le capuchon.
- Noter l'heure d'administration de PRENOXAD.
- Rester auprès du patient, surveiller son état d'éveil et sa fréquence respiratoire : le patient doit être capable de respirer sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute. Si c'est le cas, installer le patient en position latérale de sécurité.
- Si la fréquence respiratoire ou l'état d'éveil du patient ne s'améliore pas au bout de 2-3 minutes après l'administration de PRENOXAD, ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade, répéter l'administration de PRENOXAD jusqu'à la ligne noire suivante, en utilisant la même aiguille que précédemment et en suivant la même procédure.
- Répéter l'opération autant de fois que nécessaire et au maximum 4 fois.
- Attendez l'arrivée des secours et leur remettre la boîte de PRENOXAD, la seringue et les aiguilles.
- **Si le patient reprend complètement connaissance, le convaincre d'attendre les secours et rester près de lui jusqu'à leur arrivée.** La demi-vie d'élimination de la naloxone étant courte, les symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration.
- Dans tous les cas, une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

Il est important que le patient ayant une dispensation de PRENOXAD informe les personnes de son entourage de l'existence de ce médicament chez lui ou sur lui et leur présente la notice d'instruction explicitant ses modalités d'administration.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

PRENOXAD est un traitement d'urgence et il convient de s'assurer que le patient comprenne l'importance d'une prise en charge médicale après l'utilisation de ce médicament.

Les patients qui présentent un risque de surdosage aux opioïdes et les personnes susceptibles d'administrer PRENOXAD doivent recevoir des instructions claires quant aux circonstances et modalités d'administration de ce médicament.

Risque de résurgence de la dépression respiratoire :

La durée d'action de certains opioïdes (dihydrocodéine, oxycodone, fentanyl et méthadone, par exemple) peut être plus longue que celle de la naloxone conduisant à un risque de résurgence de la dépression respiratoire même après une première amélioration des symptômes. C'est pourquoi il est très important d'appeler immédiatement les structures d'urgence avant même d'avoir administré la première dose de PRENOXAD, de garder le patient sous surveillance continue et d'administrer une ou plusieurs doses supplémentaires de PRENOXAD si nécessaire.

Efficacité limitée en cas de surdosage d'agoniste partiel, tel que la buprénorphine :

L'efficacité de la naloxone peut être limitée en cas de dépression respiratoire due à un agoniste partiel des récepteurs opioïdes tel que la buprénorphine. Par conséquent, une prise en charge médicale est nécessaire après administration de PRENOXAD.

Précipitation d'un syndrome de sevrage aux opioïdes :

Chez les sujets ayant consommé des opioïdes, la levée brutale et complète de l'action des opioïdes par la naloxone peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage important caractérisé par les signes et symptômes suivants : courbatures, diarrhées, tachycardie, fièvre, écoulement nasal, étournelements, pilo-érection, transpiration, bâillements, nausées ou vomissements, nervosité, agitation ou irritabilité, frissons ou tremblements, crampes abdominales, fatigue et augmentation de la tension artérielle. Ce risque ne doit en aucun cas remettre en question l'administration de PRENOXAD ou nécessiter une adaptation posologique.

Effets cardiovasculaires :

Après administration de naloxone en post-opératoire, des cas d'hypotension, d'hypertension, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation, d'œdème pulmonaire et d'arrêt cardiaque ont été observés. Un décès, un coma et une encéphalopathie ont été rapportés comme séquelles de ces événements. Ces événements ont principalement été rapportés chez des patients ayant des antécédents d'affections cardiovasculaires ou recevant des médicaments ayant des effets indésirables cardiovasculaires potentiels. En conséquence, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale appropriée après administration de PRENOXAD.

Insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de naloxone chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies lors des essais cliniques. PRENOXAD doit être utilisé avec précaution chez ces patients qui devront faire l'objet d'une surveillance après administration (voir rubrique 4.2).

Maladie hépatique :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de naloxone chez les patients souffrant d'une maladie hépatique n'ont pas été établies lors d'essais cliniques contrôlés. Lors d'une étude chez des patients présentant une cirrhose hépatique, les concentrations de naloxone dans le plasma étaient environ six fois plus élevées que chez les patients ne souffrant pas d'une maladie hépatique. L'administration de naloxone a un effet diurétique chez les patients souffrant d'une cirrhose. PRENOXAD doit être administré avec précaution chez ces patients qui devront faire l'objet d'une surveillance après administration (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique :

L'administration de naloxone chez les enfants peut entraîner la levée complète et brutale des effets opioïdes, précipitant un syndrome de sevrage sévère. L'enfant à qui est administré la naloxone, doit être médicalement surveillé pendant au moins 24 heures.

Contrairement à ce qui est observé chez l'adulte, un syndrome de sevrage aux opioïdes chez un nouveau-né (avant un mois), peut être mortel, s'il n'est pas diagnostiqué et pris en charge rapidement. Il peut présenter les symptômes suivants : convulsions, pleurs excessifs et reflexes hyperactifs.

Par conséquent, si un surdosage aux opioïdes chez un nouveau-né d'une mère consommant des opioïdes est suspecté, afin d'éviter l'apparition brutale d'un syndrome de sevrage, l'utilisation en structure médicalisée d'une forme injectable de naloxone permettant une définition de la dose en fonction du poids et une titration en fonction de la réponse doit être privilégiée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 2 ml de solution injectable et est essentiellement sans sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La naloxone peut diminuer les effets analgésiques des opioïdes utilisés pour soulager la douleur, en raison de ses propriétés antagonistes.

Pour les médicaments à visée cardiovasculaires ou des substances relativement cardiotoxiques et à risque de provoquer une tachycardie ventriculaire, une fibrillation et un arrêt cardiaque, voir rubrique 4.4.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du chlorhydrate de naloxone chez la femme enceinte. Toutefois, compte-tenu du risque mortel pour la mère et le fœtus en cas de surdosage aux opioïdes, l'administration de PRENOXAD chez une femme enceinte est possible.

Lors des études de toxicité menées au cours de la reproduction animale, aucun effet toxique pour l'embryon ou tératogène n'a été révélé (voir rubrique 5.3).

Dans l'espèce humaine, la naloxone passe la barrière placentaire.

Chez une femme enceinte dépendante aux opioïdes, l'administration de naloxone peut précipiter un syndrome de sevrage chez le fœtus ou le nouveau-né. Par conséquent en cas d'administration en fin de grossesse, le fœtus ou le nouveau-né devra être étroitement surveillé en structure médicalisée.

Allaitement

Il n'est pas établi si la naloxone est excrétée dans le lait maternel ou si elle a un effet sur le nouveau-né allaité. Il est donc recommandé d'éviter l'allaitement pendant une période de temps appropriée après l'administration de PRENOXAD.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible, toutefois, les données disponibles chez le rat et la souris ne montrent pas d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

En raison de la réapparition possible des effets des opioïdes à distance de l'administration de naloxone, les patients traités par PRENOXAD doivent être avertis de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines et de ne pas entreprendre d'autres activités exigeant un effort physique ou une attention particulière pendant au moins 24 heures après l'administration.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés par classe de système d'organes et par fréquence.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La fréquence des effets indésirables rapportés, indiqués ci-dessous, est définie conformément à la convention suivante : 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).

Classification MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Infections et infestations						Fièvre ²
Affections du système immunitaire					Réactions allergiques (urticaire, rhinite, dyspnée, œdème de Quincke), choc anaphylactique	
Affections psychiatriques						Nervosité ² , agitation ² , irritabilité ²
Affections du système nerveux		Etourdissements, céphalées	Tremblement, sudation	Crises convulsives ³ , agitation		
Affections cardiaques		Tachycardie ventriculaire ¹	Arythmies ¹ , bradycardie ¹		Fibrillation ¹ , arrêt cardiaque ¹	
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension ¹				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Œdème pulmonaire		Ecoulement nasal et éternuement ² , bâillement ²
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements	Diarrhée ² , sécheresse de la bouche			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Erythème polymorphe Un cas d'érythème polymorphe a été décrit ; il a cédé rapidement à l'arrêt du chlorhydrate de naloxone.	Piloérection ²
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Faiblesse ² , frisson ² ,
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Hyperventilation, irritation et inflammation locale (après administration intramusculaire). Syndrome de sevrage ²			Décès lorsque l'inversion de la dépression induite par les opioïdes est soudaine
Investigations						Augmentation de la pression sanguine lorsque l'inversion de la dépression induite par les opioïdes est soudaine

¹ en cas de levée trop rapide de l'effet de l'opioïde (voir rubrique 4.4)

² précipitation des symptômes du syndrome de sevrage aigu en cas de levée trop rapide de l'effet des opioïdes chez les personnes physiquement dépendantes aux opioïdes (voir rubrique 4.4)

³ des crises convulsives se sont produites après l'administration de chlorhydrate de naloxone ; cependant, on ne peut conclure à une relation de cause à effet avec le médicament.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience clinique des surdosages de naloxone chez l'Homme est limitée.

Un surdosage de naloxone entraîne la levée brutale de la dépression due aux opioïdes et précipite l'apparition d'un syndrome de sevrage important (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIDOTES. Code ATC: V03AB15.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des récepteurs opioïdes qui bloque les effets des morphinomimétiques par compétition pour les mêmes sites de liaison du récepteur.

Lorsque la naloxone est administrée chez un sujet ayant reçu un morphinomimétique, elle inhibe ses effets tels que la dépression respiratoire, la sédation, l'analgésie et l'hypotension. En revanche, administrée chez un patient non exposé aux opioïdes, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques.

Elle est sans effet sur la dépression respiratoire non due à un surdosage aux opioïdes.

La durée d'action dépend de l'opioïde responsable du surdosage ainsi que de la dose, de la voie d'administration et de l'intervalle séparant 2 administrations de chlorhydrate de naloxone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la naloxone est rapidement absorbée mais un effet de premier passage hépatique important rend cette voie inutilisable.

Distribution

La naloxone est hautement lipophile et est donc rapidement distribuée, avec un volume de distribution de 5,1 kg/l. On retrouve des concentrations élevées dans le cerveau, les reins, les poumons, le cœur et les muscles squelettiques. Le ratio concentrations cérébrales / concentrations sériques a été estimé à 1,5-4,6, soit approximativement 15 fois celui de la morphine. La présence de naloxone dans le système nerveux central est de courte durée du fait d'une redistribution rapide ce qui pourrait expliquer la durée d'action courte. La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est d'environ 50 %.

Biotransformation

La naloxone subit une importante biotransformation hépatique, principalement par glycurono-conjugaison ; le naloxone-3-glucuronide étant le principal métabolite. Très peu de naloxone est excrétée-sous forme inchangée.

Élimination

Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine, 70 % de la dose étant recouvrables en 72 heures. La demi-vie plasmatique est de 1-2 heures.

Chez le nouveau-né, la demi-vie d'élimination est prolongée en raison du métabolisme hépatique réduit.

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.

La naloxone est faiblement positive dans le test d'Ames et le test *in vitro* d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, et négative 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 rat.

Aucune étude du potentiel cancérigène de la naloxone n'a été réalisée à ce jour.

Des modifications dose-dépendantes de la vitesse du développement neurocomportemental postnatal et des anomalies cérébrales ont été observées chez des rats après une exposition *in utero*. De plus, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel ont été observées après une exposition en fin de gestation chez les rats.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études des fonctions de la reproduction chez le rat et chez la souris après exposition à des doses de 4 à 8 fois la dose administrée chez l'homme de 10 mg/jour.

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

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver la seringue préremplie dans son étui afin de la protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etui contenant :

- 2 ml de solution injectable dans une seringue préremplie en verre de type I munie d'une butée de piston en chlorobutyle ;
- deux aiguilles 23 Gauge.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Après utilisation de PRENOXAD, remettre le produit restant de même que les aiguilles usagées et non utilisées aux secours ou les rapporter dans la structure qui vous les a dispensés.

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

AURUM PHARMACEUTICALS LIMITED
BAMPTON ROAD
ROMFORD
ESSEX
RM3 8UG
ROYAUME-UNI

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

- 34009 301 545 7 1: 1 seringue préremplie en verre de 2 ml avec 2 aiguilles.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.