

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr DROPIÉRIDOL INJECTION USP

2,5 mg/mL

Antipsychotique – Antiémétique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de préparation : 8 mai 1995
Date de révision : 19 juillet 2010

Numéro de contrôle : 135839

Dropéridol Injection USP
2,5 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antipsychotique – Antiémétique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le dropéridol, dérivé de la butyrophénone et antagoniste de la dopamine, possède une affinité élevée et préférentielle pour les récepteurs D2 ainsi qu'une affinité légèrement inférieure pour les récepteurs α 1A adrénergiques. Le dropéridol antagonise les effets de l'apomorphine et ses effets antiémétiques lors de la prévention et du traitement des nausées et vomissements post-opératoires ont été démontrés sur des patients subissant une anesthésie lors de diverses interventions chirurgicales.

Aucune dépression respiratoire n'est survenue lors de l'utilisation de dropéridol mais son administration en concomitance avec des dépresseurs respiratoires connus requiert de la surveillance, des variations individuelles s'étant produites parmi les patients. Le médicament a été associé à une prolongation de l'intervalle QT à fréquence corrigée relié à la dose.

L'action d'une dose unique, administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse, commence rapidement, soit entre trois et dix minutes après l'administration; cependant, le point culminant de l'effet peut ne pas être atteint avant 30 minutes.

L'activité tranquillisante et sédative peut se poursuivre pendant deux à quatre heures, la modification de la conscience peut durer jusqu'à 12 heures et les symptômes extrapyramidaux peuvent parfois durer jusqu'à 24 heures.

Le dropéridol inhibe les sites de liaison du récepteur α -adrénergique et produit une vasodilatation périphérique directe, ce qui peut causer une hypotension artérielle et une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

Le dropéridol diminue l'effet hypertenseur de l'épinéphrine. Il peut diminuer l'incidence des arythmies causées par l'épinéphrine, mais ne prévient pas les autres arythmies cardiaques.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Dropéridol Injection USP est indiquée pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les adultes, les enfants (âgés de plus de deux ans) et les adolescents.

Le dropéridol n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de deux ans puisque les exigences posologiques quant à l'utilisation sûre et efficace du dropéridol n'ont pas été établies pour cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

Le dropéridol est contre-indiqué chez les patients atteints d'une prolongation de l'intervalle QT connue ou présumée (c.-à-d., un intervalle QTc supérieur à 440 msec chez les hommes ou à 450 msec chez les femmes). Ceci comprend les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital.

Le dropéridol est contre-indiqué chez les patients atteints d'une hypersensibilité ou d'une intolérance connue au médicament.

Le dropéridol ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de deux ans et moins puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez cette population de patients.

Le dropéridol ne devrait pas être utilisé à d'autres fins que pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les patients pour qui les autres traitements sont inefficaces ou inappropriés (voir MISES EN GARDE).

MISES EN GARDE

On a signalé des cas de prolongation de l'intervalle QT ou de torsades de pointes chez des patients qui ont reçu du dropéridol intraveineux. Certains cas se sont produits chez des patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque connus de prolongation de l'intervalle QT et certains des cas se sont avérés mortels.

Le dropéridol injectable ne devrait être utilisé qu'en milieu hospitalier, afin de permettre les ECG de dépistage.

Selon les rapports de cas susmentionnés de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies graves (p. ex., les torsades de pointes), tous les patients devraient subir un ECG à 12 dérivations avant l'administration de dropéridol afin de déterminer s'il y a présence d'un intervalle QT prolongé (c.-à-d., un QTc supérieur à 440 msec chez les hommes ou à 450 msec chez les femmes). S'il y a présence d'un intervalle QT prolongé, on ne devrait PAS administrer de dropéridol. Pour les patients chez qui on croit que les bienfaits potentiels du traitement par dropéridol surpassent les risques d'arythmies potentiellement graves, la surveillance cardiaque devrait commencer au moment du traitement

et se poursuivre jusqu'à deux à trois heures après la fin du traitement afin de détecter toute arythmie.

On devrait faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre le dropéridol en présence de facteurs de risque pour le développement du syndrome du QT prolongé, comme : 1) une bradycardie cliniquement significative (inférieure à 50 bpm), 2) toute cardiopathie cliniquement significative, 3) un traitement par anti-arythmiques de classe I ou de classe III, 4) un traitement par inhibiteurs de monoamine-oxydase, 5) un traitement concomitant avec d'autres produits médicamenteux connus pour prolonger l'intervalle QT (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses), et 6) un déséquilibre électrolytique, notamment une hypokaliémie et une hypomagnésémie, ou un traitement concomitant avec d'autres médicaments (p. ex., des diurétiques) qui peuvent causer un déséquilibre électrolytique. Les autres facteurs de risque comprennent notamment le fait d'être âgé de plus de 65 ans et l'abus d'alcool. On devrait commencer à administrer le dropéridol à faible dose et l'ajuster à la hausse avec prudence, au besoin, afin d'obtenir l'effet désiré.

Effets sur la conduction cardiaque

On a constaté une prolongation de l'intervalle QT liée à la dose dans les 10 minutes suivant l'administration du dropéridol dans le cadre d'une étude menée auprès de 40 patients qui ne présentaient pas de cardiopathie connue et qui avaient subi une chirurgie cervico-faciale extracrânienne. On a constaté une prolongation QT significative aux trois niveaux de dose évalués, avec des doses de 0,1, 0,175 et 0,25 mg/kg associées à une prolongation du QTc médian par 37,44 et 59 msec, respectivement.

On a constaté des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies graves (p. ex., des torsades de pointes, des arythmies ventriculaires, un arrêt cardiaque et la mort) pendant le traitement de pharmacovigilance après commercialisation par dropéridol. Certains cas sont survenus chez des patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque connus, et ce, même à faibles doses. On a signalé au moins un cas de torsades de pointes non mortelles, qui a été confirmé par une nouvelle tentative thérapeutique.

Selon ces rapports, tous les patients devraient subir un ECG à 12 dérivations avant l'administration de dropéridol afin de déterminer s'il y a présence d'un intervalle QT prolongé (c.-à-d., un QTc supérieur à 440 msec chez les hommes ou à 450 msec chez les femmes). S'il y a présence d'un intervalle QT prolongé, on ne doit PAS administrer de dropéridol. Pour les patients chez qui on croit que les bienfaits potentiels du traitement par dropéridol surpassent les risques d'arythmies potentiellement graves, la surveillance cardiaque devrait commencer au moment du traitement et se poursuivre jusqu'à deux à trois heures après la fin du traitement afin de détecter toute arythmie.

Utilisation durant la grossesse

L'innocuité du dropéridol durant la grossesse n'a pas été établie; par conséquent, avant d'utiliser le médicament, on doit tenir compte du risque possible pour la mère et l'enfant à naître en comparaison aux bienfaits potentiels. Les données relatives au passage transplacentaire et aux effets sur le fœtus sont insuffisantes; par conséquent, l'innocuité pour l'enfant en obstétrique n'a pas été établie.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le dropéridol pour les soins des patients en clinique externe, en raison de la convalescence prolongée dans certains cas.

PRÉCAUTIONS

D'autres dépresseurs du système nerveux central (p. ex., les barbituriques, les narcotiques et d'autres tranquillisants importants) doivent être administrés à des doses réduites (aussi faible que la moitié de la dose habituellement recommandée), étant donné que leurs actions chevauchent celles du dropéridol et qu'ils peuvent avoir d'éventuels effets additifs ou de potentialisation.

Utiliser avec prudence chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique ou rénal, puisque ces organes jouent un rôle important dans le métabolisme et l'excrétion du médicament.

Le dropéridol peut accélérer les manifestations aiguës de la maladie de Parkinson ou de l'épilepsie et devrait être administré avec prudence chez les patients sensibles.

Utilisation chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, affaiblies et chez d'autres patients à risque, la dose initiale de dropéridol devrait être réduite de façon appropriée. On devrait tenir compte des effets de la dose initiale afin de déterminer les doses incrémentielles.

Le dropéridol peut causer une vasodilatation des vaisseaux périphériques. Il devrait être administré avec prudence aux patients qui reçoivent des vasodilatateurs parce qu'il peut entraîner une chute marquée de la tension artérielle. Pour la même raison, le dropéridol devrait être utilisé avec une extrême prudence chez les patients hypovolémiques; il faut également faire attention de remplacer le volume sanguin avant ou au moment de l'anesthésie.

Si une hypotension artérielle se produit, administrer une solution parentérale et repositionner le patient afin d'améliorer le retour veineux lorsque les conditions de l'opération le permettent. Cependant, lors d'une rachianesthésie et d'une anesthésie péridurale, faire basculer le patient pour qu'il ait la tête vers le bas peut entraîner un niveau d'anesthésie plus élevé que le niveau désiré et nuire au retour veineux vers le cœur. Pour contrebalancer l'hypotension orthostatique qui n'est pas corrigée par l'expansion du volume à l'aide de solutions et autres contre-mesures, on peut utiliser des agents hypertenseurs autres que l'épinéphrine. L'épinéphrine peut

paradoxalement diminuer la tension artérielle chez les patients qui reçoivent du dropéridol, en raison de l'action de blocage α -adrénergique du dropéridol.

Le dropéridol peut diminuer la tension artérielle pulmonaire, et donc avoir un effet sur l'interprétation des mesures de la tension artérielle pulmonaire.

La vasodilatation et l'hypotension périphérique causées par le blocage sympathique lors de certaines formes d'anesthésie par blocage nerveux peuvent se compliquer par le blocage α -adrénergique du dropéridol; les patients qui reçoivent cette forme d'anesthésie devraient être pris en charge de la manière appropriée.

Il faut surveiller les signes vitaux de façon systématique. L'EEG, lorsqu'il est utilisé de façon postopératoire, peut revenir lentement à la normale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Agents potentiellement arythmogéniques : Tout médicament connu comme pouvant potentiellement prolonger l'intervalle QT ne devrait pas être utilisé en association avec le dropéridol. Il est possible que des interactions pharmacodynamiques surviennent entre le dropéridol et des agents arythmogéniques, comme les anti-arythmiques de classe I ou de classe III, les antihistaminiques qui prolongent l'intervalle QT, les antipaludiques, les inhibiteurs de canaux calciques lents, les antipsychotiques qui prolongent l'intervalle QT et les antidépresseurs.

Il faut faire preuve de prudence lorsque les patients prennent des médicaments concomitants qui sont connus pour induire une hypokaliémie ou une hypomagnésémie puisqu'ils peuvent accélérer la prolongation de l'intervalle QT et interagir avec le dropéridol. Ceux-ci peuvent comprendre les diurétiques, les laxatifs et les hormones stéroïdes qui ont un potentiel minéralocorticoïde lorsqu'elles sont utilisées à des doses supraphysiologiques.

Médicaments dépresseurs du SNC : D'autres médicaments dépresseurs du SNC (p. ex., les barbituriques, les tranquillisants, les opioïdes et les anesthésiques généraux) ont des effets additifs ou de potentialisation avec le dropéridol. À la suite de l'administration de dropéridol, la dose des autres médicaments dépresseurs du SNC devrait être diminuée.

Lorsque le dropéridol est administré avec un analgésique narcotique comme le citrate de fentanyl, il faudrait noter les durées d'action largement différentes; de plus, UN APPAREIL DE RÉANIMATION ET UN ANTAGONISTE OPIACÉ DEVRAIENT ÊTRE DISPONIBLES AFIN DE PRENDRE EN CHARGE L'APNÉE. La bradycardie causée par l'usage du fentanyl peut être traitée par l'atropine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Chez des patients traités par dropéridol, on a signalé une prolongation de l'intervalle QT, des torsades de pointes, un arrêt cardiaque et une tachycardie ventriculaire. Certains de ces cas ont été associés à un décès. Certains cas sont survenus chez des patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque connus, et certains cas ont été associés à de faibles doses de dropéridol.

Les médecins devraient être attentifs aux palpitations, à la syncope ou aux autres symptômes qui suggèrent des épisodes de rythme cardiaque irrégulier chez les patients qui prennent du dropéridol et évaluer rapidement ces cas (voir MISES EN GARDE - Effets sur la conduction cardiaque).

Immédiatement après l'utilisation de dropéridol, il peut survenir une hypotension artérielle et une tachycardie légères à modérées, surtout après une administration rapide, mais elles sont généralement suivies par un retour rapide aux niveaux précédant l'administration du médicament. Si l'hypotension artérielle persiste et devient grave, il faudrait considérer la possibilité d'hypovolémie et instituer le remplacement adéquat des fluides, si indiqué. L'administration de dropéridol aux patients atteints d'une hypovolémie peut entraîner une chute importante de la tension artérielle et le développement d'une séquelle grave.

On a constaté une faible incidence des symptômes extrapyramidaux (dystonie, acathisie et crise oculogyre). La dyskinésie impliquant les muscles du pharynx peut mener à des troubles respiratoires ou de déglutition. Les symptômes extrapyramidaux peuvent être maîtrisés ou renversés par un agent antiparkinsonien. On a constaté de rares épisodes hallucinatoires (possiblement une résurgence de délirium) de manière postopératoire. On a constaté de l'agitation et de la nervosité dans une faible proportion de cas à la suite de l'administration de dropéridol; ceux-ci ont répondu à l'administration de citrate de fentanyl ou à un barbiturique. Dans certains cas, il peut se produire des étourdissements, des frissons ou des tremblements, des spasmes musculaires, des nausées, des vomissements, des haut-le-cœur, une somnolence postopératoire et une augmentation des saignements.

L'utilisation du dropéridol avec un analgésique narcotique comme le citrate de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire, une apnée et des spasmes musculaires, pouvant possiblement mener à un arrêt respiratoire. Les spasmes musculaires, particulièrement s'ils touchent les muscles respiratoires, sont liés à la vitesse de l'injection, et leur incidence peut être diminuée par l'utilisation d'une injection intraveineuse lente. La dépression respiratoire peut être prise en charge par l'utilisation de la respiration assistée ou contrôlée et, au besoin, par un agent bloquant neuromusculaire compatible.

Lorsque le dropéridol est administré avec des analgésiques parentéraux, il peut survenir une hypertension artérielle, causée possiblement par des modifications

inexpliquées de l'activité sympathique suivant de fortes doses ou par une stimulation anesthésique ou chirurgicale pendant une anesthésie légère.

Syndrome neuroleptique malin

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments antipsychotiques, on a signalé un symptôme complexe parfois désigné sous le nom de syndrome neuroleptique malin (SNM). Les caractéristiques primordiales du SNM comprennent une hyperpyrexie, des spasmes musculaires, un état mental modifié (y compris des signes de catatonie) et des signes d'instabilité autonome (hypertension ou pouls irrégulier). Les signes supplémentaires peuvent comprendre des taux élevés de CPK, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Le SNM peut être mortel et nécessite un traitement symptomatique et l'arrêt immédiat du traitement antipsychotique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Un surdosage de dropéridol produit des effets qui sont le prolongement de ses actions pharmacologiques; ceux-ci comprennent notamment une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies graves (p. ex., des torsades de pointes) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Le traitement du surdosage par dropéridol comporte généralement des soins symptomatiques et de soutien.

En présence d'hypoventilation ou d'apnée, on devrait administrer de l'oxygène et instaurer une respiration assistée ou contrôlée. Une voie d'air persistante peut être maintenue par une sonde oropharyngée ou une canule trachéale. Le patient devrait être observé attentivement pendant 24 heures et on devrait maintenir une chaleur corporelle et une absorption de fluides adéquates. L'hypotension artérielle grave ou persistante devrait être prise en charge par une perfusion de liquides appropriée.

| |
|--|
| <p>Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional immédiatement.</p> |
|--|

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie devrait être individualisée, en tenant compte de l'âge, du poids corporel, de l'état physique, des affections pathologiques sous-jacentes, de l'utilisation d'autres médicaments, du type d'anesthésie qui sera utilisée et de l'intervention chirurgicale planifiée. La surveillance des signes vitaux et de l'ECG devrait se faire de façon systématique avant le traitement et se poursuivre de deux à trois heures après la fin du traitement pour surveiller les arythmies.

Pour utilisation intraveineuse.

Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires

Adultes : de 0,625 mg à 1,25 mg (de 0,25 à 0,5 mL)

Personnes âgées : 0,625 mg (0,25 mL)

Déficience rénale/hépatique : 0,625 mg (0,25 mL)

Enfants (âgés de plus de deux ans) et adolescents : de 20 à 50 microgrammes/kg (jusqu'à un maximum de 1,25 mg)

Enfants (âgés de moins de deux ans) : Le dropéridol ne devrait pas être utilisé (voir CONTRE-INDICATIONS)

Il est recommandé d'administrer le dropéridol 30 minutes avant la fin anticipée de la chirurgie. On peut administrer des doses répétées toutes les six heures au besoin. Voir PRÉCAUTIONS en ce qui a trait à l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC et chez les patients qui présentent une réponse modifiée.

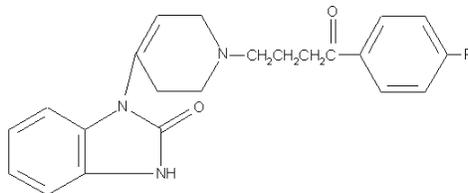
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : dropéridol

Nom chimique : 1-(1-[3-p-fluorobenzoyl]propyl)-1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyl)-2-benzimidazolinone.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₂₂FN₃O₂

Poids moléculaire : 379,43

Description : Le dropéridol se présente sous une poudre amorphe ou microcristalline de couleur blanche tirant sur le brun pâle, dont la solubilité est d'environ 0,1 mg/mL dans l'eau et de 7,14 mg/mL dans l'alcool à 25 °C. L'intervalle de fusion varie entre 147°et 150 °C, et le pKa est de 7,64. Le pH d'une solution saturée à température ambiante est de 7,0. Le coefficient de partition en n-octanol/tampon aqueux à un pH de 9,6 est de 3,47.

COMPOSITION

Dropéridol injection USP est une solution aqueuse incolore et stérile. Chaque mL contient : 2,5 mg de dropéridol, de l'acide lactique et (ou) de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour l'injection.

RECOMMANDATIONS POUR LA STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE

Dropéridol injection USP devrait être conservé entre 15 et 30 °C, et protégé de la lumière. Jeter toute portion inutilisée.

Les produits médicamenteux parentéraux devraient être inspectés visuellement pour détecter toute trace de précipité ou de décoloration avant l'administration, quand la solution et le contenant le permettent. Si l'on détecte de telles anomalies, on ne devrait pas administrer le médicament.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Dropéridol injection USP (2,5 mg/mL) est offert en fioles ambrées à usage unique de 2 mL, en boîtes de 10 fioles, pour injection intraveineuse.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Le dropéridol n'a eu aucun effet sur la perméabilité membranaire ou sur l'activité des pompes à sodium dans le nerf vague dégainé du lapin; le dropéridol était un réducteur puissant de l'influx de sodium pendant le potentiel d'action.

Le dropéridol possède une forte affinité pour les sites de liaison [³H] de l'halopéridol, mais est un inhibiteur relativement faible de l'adénylate cyclase sensible à la dopamine et de la liaison [³H] de la dopamine.

L'effet dépresseur du dropéridol sur la décharge spontanée des cellules de Purkinje était relativement rapide quant au déclenchement et à l'arrêt. On n'a observé aucune dépression des décharges spontanées des fibres grimpantes. Le dropéridol exerce un effet direct sur les récepteurs GABA ou inhibe un processus d'absorption spécifique à ces récepteurs.

Le dropéridol est un médicament cataleptigène relativement spécifique qui provoque peu d'effet d'induction de la ptose. La durée d'action du dropéridol est relativement courte comparée à celle de l'halopéridol et de la chlorpromazine.

Chez le rat, le dropéridol est un inhibiteur actif de l'ambulation exploratoire, de l'activité d'élevage, des habitudes d'évitement et de l'absorption conditionnée des aliments. Le dropéridol possède des propriétés anti-agressives faibles et n'inhibe pas la réponse de défécation émotionnelle. Le dropéridol est un agent antichoc puissant chez le rat.

Chez la souris, le dropéridol a prolongé le réflexe de léchage lors du test de la plaque chauffante, a endommagé la coordination lors du test de la tige tournante, a supprimé l'agressivité mais seulement à fortes doses, a éliminé le réflexe de redressement et a amplifié l'action du pentobarbital.

Chez le rat et le chien, le dropéridol est un antagoniste des amphétamines, de l'apomorphine, de la tryptamine, de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Le dropéridol a réduit l'effet inhibiteur de la stimulation du nerf sino-carotidien sur le trafic d'impulsion dans les fibres chimioréceptrices afférentes du corps carotidien

chez le chat; ceci peut expliquer l'atténuation de la dépression respiratoire induite par le fentanyl pendant l'administration concomitante.

Les chats qui ont reçu du dropéridol à 2,5 mg/kg SC ont montré en moyenne 25 % de relaxation de la membrane nictitante et une chute de 20 mmHg de la tension artérielle environ 30 minutes après l'injection; ces effets ont duré quelques heures.

Chez le chien, le dropéridol a produit une dépression immédiate du SNC, accompagnée d'une réduction de l'activité motrice spontanée, d'une perte de réponse aux sons environnants et d'une tendance au sommeil. Les effets ont duré pendant deux heures après la dose de 0,125 mg/kg et plus de six heures après la dose de 4 mg/kg.

Chez le chien, le dropéridol était un inhibiteur puissant de courte durée des réponses d'évitement.

Chez le singe-écureuil, une dose de 0,01 mg/kg ou plus administrée par voie SC a produit un effet sédatif, une perte de l'activité motrice spontanée et un état de catalepsie.

Le dropéridol a empêché les contractions ventriculaires prématurées induites par l'épinéphrine, la bigéminie et la tachycardie ventriculaire chez le chien. Le dropéridol n'a pas empêché la tachycardie ventriculaire induite par l'ouabaine chez le chien. Le dropéridol a empêché les arythmies induites par l'épinéphrine et l'halothane chez le chat. L'activité anti-arythmies du dropéridol peut être causée par la réduction de l'activité du stimulateur cardiaque et l'allongement de la période réfractaire.

Les chiens qui ont reçu du dropéridol n'ont montré aucun changement quant au volume respiratoire, une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume d'air courant. On a signalé une augmentation de la circulation sanguine périphérique, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque, et une diminution de la tension différentielle, de la pression veineuse centrale et du temps de passage.

Chez le chien, on n'a signalé aucune modification significative de l'hémodynamique rénale et des fonctions d'excrétion des reins, à l'exception d'une augmentation de l'excrétion du chlorure.

Le dropéridol a augmenté la tolérance à la digitaline chez le chien, qu'il ait été administré avant ou après l'apparition de la toxicité causée par la digitaline.

Chez le rat, le dropéridol n'a produit de l'hypothermie qu'à un faible degré.

Le dropéridol n'a présenté aucune activité anticholinergique *in vitro* ou *in vivo* chez plusieurs espèces.

Le dropéridol n'a présenté aucune activité anticonvulsivante chez la souris.

Le dropéridol n'a eu aucun effet sur la diurèse des chiens et des rats hyperhydratés.

Pharmacologie humaine

Le dropéridol exerce des effets tranquillisants ou sédatifs, antiémétiques et cardiovasculaires.

Le dropéridol, à des doses entre 5 et 10 mg administré par voie IM, a été administré une heure avant une intervention chirurgicale à 100 patients ayant subi une chirurgie intraoculaire et à 100 patients ayant subi une chirurgie de l'étrier. La sédation adéquate a été obtenue chez 80 % des patients sans avoir besoin d'utiliser de médicaments supplémentaires. Quatre patients ont présenté des tremblements ou des frissons transitoires.

Lors d'une étude à double insu portant sur le dropéridol, 55 patients inscrits pour une chirurgie de varice ou d'hernie ont reçu une prémédication par 5 mg de dropéridol par voie PO en association avec de l'atropine, 50 patients ont reçu 10 mg de diazépam par voie PO en association avec de l'atropine et 52 patients ont reçu de l'atropine uniquement. L'anesthésie a ensuite été induite par du thiopental et maintenu par de l'oxyde nitreux/oxygène et de l'halothane. Même si le groupe traité au dropéridol a montré la plus faible incidence de nausées au moment de reprendre conscience et de quitter le service des lits de repos, les résultats n'étaient pas significativement plus bas jusqu'au matin après la chirurgie. On a observé une différence significative quant à la quantité d'analgésiques nécessaires après l'intervention chirurgicale; en effet, 54 % du groupe traité par dropéridol a demandé un analgésique contre 60 % pour le groupe traité par diazépam et 73 % chez le groupe traité par atropine.

Le dropéridol a permis de réduire efficacement l'incidence et la gravité des vomissements postopératoires chez les femmes qui ont reçu une anesthésie utilisant de l'éther et de l'oxyde nitreux/oxygène lors d'une hystérectomie. Peu de temps après le début de la chirurgie, 21 patientes ont reçu 5 mg de dropéridol (0,5 mL par voie IV et 1,5 mL par voie IM) et 20 patientes ont reçu des injections de solution saline. Six heures après l'intervention chirurgicale, le groupe traité par dropéridol a montré une incidence significativement plus basse des vomissements (38 %) en comparaison au groupe contrôle. (70 %). Au cours des 12 premières heures, la gravité des symptômes émétiques a été réduite de façon significative chez le groupe traité par dropéridol.

Le dropéridol protège contre l'hypertension artérielle et favorise la bonne perfusion des tissus pendant la chirurgie. Un volume de liquides adéquat protégera des effets d'hypotension artérielle ou de diminution de résistance périphérique occasionnels.

Le dropéridol peut diminuer l'incidence des arythmies causées par l'épinéphrine, mais n'a aucun effet sur les autres arythmies cardiaques.

Chez des sujets en bonne santé, le dropéridol exerce des effets cardiovasculaires minimaux lorsqu'il est administré par voie IV à une dose de 15 mg et avec incréments de 5 mg pendant 26 minutes, une moyenne de 17,5 mg en 5 minutes, ou 20 mg en une dose unique. Pour toutes ces doses, on n'a observé aucun effet dépresseur sur le myocarde.

Les patients atteints de la maladie de la valvule mitrale qui ont reçu 10 mg de dropéridol par voie IV pendant une période de 10 minutes ont présenté une chute de la résistance vasculaire systémique qui n'a pas été accompagnée de changements compensatoires de fréquence cardiaque et de débit cardiaque. Le dropéridol a rapidement réduit la pression artérielle pulmonaire élevée pour la ramener à un niveau normal, ce qui a pu potentiellement mener à des évaluations hémodynamiques erronées.

Lors d'une étude qui visait à comparer les effets cardiovasculaires du dropéridol et du diazépam, les patients qui ont subi une chirurgie à cœur ouvert ou un autre type de chirurgie vasculaire majeure ont reçu une prémédication au dropéridol ou au diazépam. Deux doses de 2,5 mg de dropéridol ont été administrées à 10 patients et deux doses de 5 mg de diazépam ont été administrées à 19 patients à intervalles de 15 minutes. Le dropéridol a produit des augmentations transitoires au niveau de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque et une diminution transitoire de la résistance artérielle périphérique. Le diazépam a produit une diminution faible mais significative de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et une augmentation de la résistance périphérique.

Le dropéridol a un effet direct sur le système vasculaire périphérique. Le dropéridol a produit une chute transitoire de la tension artérielle et un effet antagoniste contre l'épinéphrine et la norépinéphrine chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque avec pontage cardiopulmonaire, une aortographie translombaire ou une chirurgie vasculaire. Le dropéridol, à des doses de 0,15 mg/kg, a été administré par voie IV or de manière intra-artérielle à l'aide de l'oxygénateur chez les patients ayant subi un pontage. Le retour de la pression chez les patients ayant subi un pontage a été plus lent, probablement parce que leur débit cardiaque ne pouvait pas varier. Les patients ayant subi une aortographie translombaire ont présenté une chute de tension artérielle entre 2 et 12 secondes après le début d'une perfusion de dropéridol de 20 secondes à une dose de 0,10 mg/kg directement dans l'aorte. Le dropéridol à une dose de 0,15 mg/kg, administré à des patients ayant subi un pontage, a permis de compenser la réponse hypertensive de la norépinéphrine à des doses entre 10 et 120 mcg et de l'épinéphrine à des doses entre 4 et 40 mcg pour une durée allant jusqu'à 10 minutes ou plus; dans certains cas, l'épinéphrine a causé une réponse dépressive.

Les patients normaux sensibilisés au cyclopropane ont reçu des perfusions d'épinéphrine tout juste suffisantes pour initier une arythmie. Le dropéridol à une dose de 0,18 mg/kg administré par voie IV a augmenté le seuil arythmique de 9,4 à

16,9 mcg/min. Cet effet peut être attribuable à l'effet hypotenseur du dropéridol, puisqu'on a observé une diminution de la pression systolique, diastolique et artérielle moyenne.

Six patients ayant subi une chirurgie buccale à l'aide d'halothane ont présenté plusieurs dysrythmies après l'administration de 5 à 10 mg de dropéridol par voie IV; chez certains patients, on a observé des chutes marquées de la pression systolique.

Dans le cadre d'une autre étude chez des patients ayant subi une chirurgie buccale et qui ont reçu 2,5 mL de norépinéphrine à une dilution de 1:200 000, on a signalé des dysrythmies chez 4 (25 %) patients ayant reçu du dropéridol à une dose de 0,1 mg/kg par voie IV 10 minutes avant l'induction, et chez 4 (16,7 %) des patients n'ayant reçu aucune prémédication. L'incidence des dysrythmies a été significativement plus élevée chez 12 patients (66,7 %) ayant reçu une prémédication par voie IV par l'atropine, ce qui peut prédisposer à la dysrythmie.

Pharmacocinétique

Après l'injection intramusculaire et intraveineuse chez l'humain, on observe une phase de distribution rapide et une demi-vie moyenne de 10 minutes, et une phase d'élimination ayant une demi-vie de 134 ± 13 minutes.

De l'ensemble de la radioactivité administrée, 75 % est apparue dans l'urine et 22 % dans les selles, dont 50 % de la radioactivité fécale représentait du dropéridol non métabolisé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a signalé que la LD₅₀ chez la souris était de 125 et 250 mg/kg par administration par voie SC, de 20 à 40 mg/kg par voie IV, de 70 à 90 mg/kg par voie IP et de 195 mg/kg par voie IM. Le dropéridol est atoxique par voie PO.

On a signalé que la LD₅₀ chez le rat était de 640 mg/kg par voie SC, de 30 mg/kg par voie IV, de 700 mg/kg par voie PO et de 104 à 110 mg/kg par voie IM.

Chez le chien, la LD₅₀ est de 25 mg/kg par voie IV. Chez le lapin, elle est de 11 à 12,6 mg/kg par voie IV et de 97 mg/kg par voie IM. Chez le cobaye, elle est de 200 mg/kg par voie IM et chez le rat nouveau-né, la LD₅₀ est de 170 mg/kg par voie intragastrique.

Toxicité chronique

Rats :

Les rats auxquels on a administré jusqu'à 3200 mg/kg de dropéridol par voie PO pendant une période de 14 jours n'ont présenté aucun effet indésirable.

Les rats auxquels on a administré une dose de 3 ou 12 mg/kg par voie IM quotidiennement pendant 30 jours ont présenté une perte de poids corporel en fonction de la dose et des hémorragies aux sites d'injection.

Les rats mâles auxquels on a administré une dose de 12, 6 ou 2 mg/kg par voie IV quotidiennement pendant 30 jours ont présenté une perte de poids corporel en fonction de la dose. Un rat est mort après trois doses de 12 mg/kg.

Chiens :

Les chiens auxquels on a administré une dose de 3 ou 12 mg/kg par voie IM quotidiennement pendant 30 jours ont présenté une inflammation au site d'injection.

Les chiens auxquels on a administré une dose de 1, 3 ou 10 mg/kg par voie IV quotidiennement pendant 30 jours ont présenté des sédations et une perte de poids corporel en fonction de la dose. Un chien mâle est mort de causes inconnues après 6 doses de 10 mg/kg.

Les chiens auxquels on a administré une dose de 10 mg/kg par voie SC ont développé des tremblements musculaires, une ataxie, une prostration et une incoordination motrice générale, accompagnés d'un rétablissement complet en 24 à 48 heures.

Reproduction et tératologie

On a observé des effets mutagènes chez les rates à des doses orales élevées de 160 mg/kg.

Les rats auxquels on a administré des doses de jusqu'à 7,0 mg/kg par voie PO ou SC pendant trois générations successives n'ont présenté aucun effet indésirable. Les doses plus élevées ont produit une baisse du nombre de gestation et une perte de poids corporel chez les nouveau-nés, une augmentation de la mortalité chez les mères, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et aucun changement quant à la taille de la portée.

Les rates auxquelles on a administré des doses de 1, 2 et 12 mg/kg par voie IV entre le sixième et le dix-huitième jour de gestation n'ont présenté aucun effet indésirable sur la reproduction.

Lorsque le dropéridol a été administré aux rates pendant le travail, le médicament a causé une augmentation du temps de mise bas à des doses de 3 et 12 mg/kg, mais a raccourci le temps de mise bas à des doses de 0,5 et 1,0 mg/kg. La mortalité de la progéniture a augmenté lorsque certaines mères ont négligé de retirer le placenta des nouveau-nés. Le pourcentage de nouveau-nés sevrés a été inférieur à celui des groupes traités. On n'a observé aucun effet sur la taille de la portée ou autres anomalies quant à celle-ci.

Les chiennes gravides auxquelles on a administré 8 mg/chien biquotidiennement ou 1,6 à 2,0 mg/kg quotidiennement pendant 56 jours n'ont présenté aucun changement quant à la taille de la portée ou autres anomalies liées à celle-ci.

RÉFÉRENCES

1. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, *et al.* Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62–71.
2. Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Systematic Review: Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2000; 47 (6): 537–551.
3. Kovac AL. Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Children. *Pediatr Drugs* 2007; 9 (1): 47-69.
4. McKeage K, Simpson D, Wagstaff AJ. Intravenous Droperidol: A Review of its Use in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Drugs* 2006; 66 (16): 2123-2147.
5. PROSTRAKAN Pharma, Paris, France, DROLEPTAN® IV, 2006
6. Xomolix® 2.5mg/ml solution for injection - electronic Medicines Compendium (eMC) [online] < <http://www.medicines.org.uk/EMC/default.aspx> > [Accessed on 06 Jul 2010 (GMT)]. Available at: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21666/SPC/Xomolix%C2%AE+2.5mg+ml>