

MONOGRAPHIE

SOLUTION INJECTABLE DE CHLORHYDRATE DE DOPAMINE ET DE DEXTROSE À 5 %, USP

Chlorhydrate de dopamine à 800, 1 600 et 3 200 µg/mL et dextrose à 5 %
dans un contenant en plastique VIAFLEX

Sympathomimétique

Corporation Baxter
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 0C2

Date de révision : 24 avril 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 161802

Baxter et VIAFLEX sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3

- RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3
- INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
- CONTRE-INDICATIONS4
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....5
- EFFETS INDÉSIRABLES7
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES8
- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....9
- SURDOSAGE11
- ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE11
- CONSERVATION ET STABILITÉ12
- FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT12

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....13

- RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES13
- PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE13
- TOXICOLOGIE15
- RÉFÉRENCES17

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS.....19

SOLUTION INJECTABLE DE CHLORHYDRATE DE DOPAMINE ET DE DEXTROSE À 5 %, USP

Chlorhydrate de dopamine à 800, 1 600 et 3 200 µg/mL et dextrose à 5 %
dans un contenant en plastique VIAFLEX

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Injection intraveineuse	Solution : 800 µg/mL, 1 600 µg/mL et 3 200 µg/mL	Bisulfite de sodium. <i>Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le chlorhydrate de dopamine est indiqué pour la correction des déséquilibres hémodynamiques observés dans les cas de syndrome de choc dû à un infarctus du myocarde, à un traumatisme, à une septicémie endotoxique, à une chirurgie à cœur ouvert, à une insuffisance rénale et à une décompensation cardiaque chronique (par ex. insuffisance cardiaque congestive).

Lorsqu'il y a lieu, la restauration du volume sanguin par transfusion sanguine ou un succédané du plasma qui convient doit être initiée ou complétée avant l'administration du chlorhydrate de dopamine.

Les patients les plus susceptibles de réagir adéquatement au chlorhydrate de dopamine sont ceux dont les paramètres physiologiques, comme le débit urinaire, la fonction myocardique et la tension artérielle, n'ont pas subi une détérioration trop grave. Plus l'intervalle de temps est court entre l'apparition des signes et des symptômes et le début du traitement par correction du volume et administration du chlorhydrate de dopamine, meilleur est le pronostic.

Faible perfusion des organes vitaux

Le débit urinaire semble être un des meilleurs indices pour la surveillance de la perfusion adéquate des organes vitaux. Néanmoins, le médecin devrait également surveiller si l'état du patient confus ou comateux s'améliore. La coloration cutanée, l'augmentation de la température des extrémités ou le remplissage adéquat du lit vasculaire sous-unguéal peuvent aussi servir d'indices d'une posologie adéquate. Des études cliniques ont montré que lorsque le chlorhydrate de dopamine est administré avant que le débit urinaire n'ait chuté à près de 0,3 mL/minute, le

pronostic est plus favorable. Cependant, chez plusieurs patients oliguriques ou anuriques, l'administration de chlorhydrate de dopamine augmente le débit urinaire, lequel atteint parfois des concentrations normales. Le chlorhydrate de dopamine peut également accroître le débit urinaire normal de certains patients et permettre ainsi de réduire le taux de surcharge liquidienne préexistante. Il convient de noter qu'à une dose supérieure à celle considérée comme étant optimale pour un patient donnée, le débit urinaire peut diminuer, nécessitant une réduction de la dose. L'administration concomitante de chlorhydrate de dopamine et de diurétiques peut produire un effet cumulatif ou de potentialisation.

Faible débit cardiaque

L'augmentation du débit cardiaque est attribuable à l'effet inotrope direct du chlorhydrate de dopamine sur le myocarde. L'augmentation du débit cardiaque à des doses faibles ou modérées semble liée à un pronostic favorable. On a associé cette augmentation du débit cardiaque à une résistance vasculaire systémique diminuée ou inchangée. Celle-ci, associée à un accroissement faible ou modéré du débit cardiaque, semble être la résultante des effets différentiels sur des lits vasculaires précis, avec une augmentation de la résistance périphérique (par ex. fémorale) et une diminution concomitante de la résistance au niveau des lits vasculaires mésentériques et rénaux. Parallèlement à ces changements, on observe une redistribution du débit sanguin, de sorte que l'augmentation du débit cardiaque est accompagnée d'une augmentation des débits sanguins mésentériques et rénaux. Dans de nombreux cas, on a noté que la fraction rénale du débit cardiaque total a augmenté. L'augmentation du débit cardiaque observée avec le chlorhydrate de dopamine n'est généralement pas associée à une diminution substantielle de la résistance vasculaire systémique.

Hypotension

L'administration de doses faibles à modérées de chlorhydrate de dopamine, dont les effets sur la résistance vasculaire systémique sont minimes, peut corriger l'hypotension due à un débit cardiaque insuffisant. À doses thérapeutiques élevées, l'activité alpha-adrénergique du chlorhydrate de dopamine prédomine et peut ainsi corriger l'hypotension secondaire à une diminution de la résistance vasculaire systémique. Comme pour les autres cas de décompensation circulatoire, le pronostic est meilleur chez les patients pour lesquels la détérioration de la tension artérielle et du débit urinaire n'est pas très grave. Aussi, le médecin devrait administrer le chlorhydrate de dopamine dès que les tensions systoliques et diastoliques tendent à baisser.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de dopamine ne doit pas être administré chez les patients qui présentent un phéochromocytome.

Les solutions contenant du dextrose peuvent être contre-indiquées chez les patients allergiques au maïs ou aux produits du maïs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités

Le chlorhydrate de dopamine ne doit pas être administré en présence de tachyarythmie ou de fibrillation ventriculaire non corrigée.

NE PAS diluer le chlorhydrate de dopamine à l'aide de solutions alcalines puisque le médicament est inactivé en milieu alcalin.

Chez les patients préalablement traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), il est nécessaire de réduire substantiellement la dose de chlorhydrate de dopamine.

Les solutions renfermant du dextrose ne doivent pas être administrées par la même tubulure de perfusion que le sang, car il y a risque de pseudo-agglutination ou d'hémolyse. L'administration par voie intraveineuse de solutions peut entraîner une surcharge liquidienne causant une dilution des concentrations d'électrolytes sériques (par ex. hypokaliémie, hyperhydratation, état congestif ou œdème pulmonaire).

Il faut éviter l'administration en bolus du chlorhydrate de dopamine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Extravasation

Plusieurs cas de nécrose et d'escarres des tissus adjacents au site de perfusion ont été signalés à cause d'une extravasation; on devra donc vérifier fréquemment le site de perfusion. La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP devrait toujours être perfusée dans une grosse veine si possible, afin de prévenir toute possibilité d'extravasation dans les tissus adjacents au site de perfusion. Les grosses veines de la fosse antécubitale sont préférables aux veines du dos de la main ou des chevilles. Les sites de perfusion moins appropriés ne devraient être utilisés que lorsque l'état du patient nécessite une action immédiate, après quoi le médecin aura recours, dès que possible, à un site de perfusion plus convenable. Il faut continuellement surveiller le site de perfusion pour vérifier l'écoulement.

Système cardiovasculaire

Le chlorhydrate de dopamine, particulièrement à fortes doses, peut favoriser l'apparition de troubles du rythme tels que : extrasystoles, tachycardie, bradycardie sinusale et arythmie sinusale. Advenant l'apparition de tels symptômes, on devra utiliser le chlorhydrate de dopamine avec une grande prudence, diminuer la dose si nécessaire et, s'il y a justification, cesser la perfusion.

Absence d'hypovolémie

Avant le traitement par le chlorhydrate de dopamine, l'hypovolémie doit, si possible, être corrigée de façon adéquate par transfusion sanguine ou un succédané du plasma selon le cas.

Diminution de la tension différentielle

Si on observe, chez les patients recevant le chlorhydrate de dopamine, une augmentation disproportionnée de la tension diastolique (c.-à-d. une diminution marquée de la tension différentielle) ou une diminution du débit urinaire, on devra diminuer le débit de perfusion et surveiller attentivement le patient afin de mieux déceler la prédominance possible d'une activité vasoconstrictive, à moins qu'un tel effet ne soit désiré.

IMPORTANT : Antidote en cas d'ischémie périphérique

Malgré l'absence d'expérience clinique avec la phentolamine administrée comme antidote d'une ischémie périphérique causée par le chlorhydrate de dopamine, mais en se basant sur l'expérience acquise avec les autres catécholamines, on suggère la procédure suivante afin de prévenir la nécrose et les escarres : les régions ischémisées devraient être infiltrées dès que possible avec 10 mL à 15 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % contenant 5 mg à 10 mg de phentolamine, un agent bloquant alpha-adrénergique. La solution devra être infiltrée dans la zone ischémisée à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille hypodermique fine. Le blocage sympathique par la phentolamine entraîne une hyperémie locale immédiate et évidente si les régions sont infiltrées dans les 12 heures. Par conséquent, la phentolamine devrait être administrée dès qu'on a observé l'extravasation.

Vasoconstriction périphérique

Plusieurs cas de vasoconstriction grave conduisant à une stase vasculaire et à la gangrène des extrémités ont été rapportés après l'administration de chlorhydrate de dopamine. Les patients ayant des affections vasculaires préexistantes, telles que lésions dues au froid, athérosclérose, maladie de Raynaud et endartérite diabétique, semblent particulièrement susceptibles à une vasoconstriction périphérique grave. On devra surveiller étroitement, chez ces patients, toute variation de couleur ou de température de la peau des extrémités. Si on note des variations de couleur ou de température que l'on présume liées à une circulation déficiente au niveau des extrémités, les bénéfices du maintien de la perfusion de chlorhydrate de dopamine doivent être évalués par rapport au risque de nécrose. Tel que mentionné précédemment, la phentolamine devrait être disponible sur place comme antidote pour les cas de vasoconstriction périphérique.

Système endocrinien et métabolisme

Les solutions à base de dextrose doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré infraclinique ou déclaré.

Système immunitaire

Sensibilité aux sulfites

Les solutions injectables de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 % contiennent du bisulfite de sodium, un sulfite qui peut provoquer des réactions de type allergique chez certains sujets sensibles, comme des symptômes de réactions anaphylactiques et des crises d'asthme pouvant menacer le pronostic vital, ou moins graves. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites au sein de la population générale n'a pas été déterminée et est probablement faible. La sensibilité aux sulfites est plus courante chez les personnes asthmatiques.

Appareil respiratoire

L'administration de chlorhydrate de dopamine chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire primaire peut causer une vasoconstriction pulmonaire qui peut nuire à l'état de ces patients.

Populations particulières

Grossesse : Les études menées chez les animaux n'ont révélé aucun effet tératogène causé par le chlorhydrate de dopamine. On peut administrer le médicament à la femme enceinte si le médecin croit que les bienfaits prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement : On ignore si la dopamine est excrétée dans le lait maternel.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant. On a utilisé du chlorhydrate de dopamine auprès d'un petit nombre d'enfants, toutefois son utilisation chez les enfants est trop limitée pour déterminer de façon précise les doses et les limitations d'usage.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Comme pour tout agent adrénergique, on doit surveiller étroitement, lors de la perfusion du chlorhydrate de dopamine, les paramètres suivants : débit urinaire, débit cardiaque et tension artérielle.

Ne pas administrer si la solution n'est pas limpide ou si le sceau n'est pas intact. Si l'administration est assurée par une pompe à perfusion, il faut prendre soin de cesser le pompage avant que le contenant soit vide pour éviter le risque d'embolie gazeuse.

Une évaluation clinique et des contrôles réguliers en laboratoire sont nécessaires pour surveiller tout changement dans le bilan hydrique, les concentrations d'électrolytes et l'équilibre acido-basique pendant un traitement parentéral prolongé ou chaque fois que l'état du patient justifie ce genre d'évaluation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves liés au chlorhydrate de dopamine sont l'arythmie ventriculaire et la fibrillation auriculaire.

Terme privilégié par le MedDRA	Effets indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'évaluation clinique	Autres effets peu fréquemment signalés
Appareil cardiovasculaire	extrasystoles tachycardie palpitations douleur angineuse hypotension vasoconstriction	conduction anormale bradycardie élargissement du complexe QRS hypertension artérielle
Appareil respiratoire	dyspnée	bronchospasme
Appareil digestif	nausées vomissements	
Système métabolique/nutritionnel		azotémie
Système nerveux central	céphalées	
Appareil cutané		horripilation

Extravasation

Des cas d'escarres et de nécrose des tissus adjacents secondaires à l'extravasation de chlorhydrate de dopamine ont été rapportés lors de la perfusion dans des petites veines.

Vasoconstriction périphérique

Des ischémies périphériques conduisant à une stase vasculaire et à la gangrène ont été rapportées. Les patients ayant des maladies vasculaires préexistantes peuvent être particulièrement sensibles aux effets vasoconstricteurs du chlorhydrate de dopamine (voir PRÉCAUTIONS).

Autres réactions

Parmi les réactions possibles attribuables à la solution ou à la technique de perfusion utilisée, mentionnons la réaction fébrile, l'infection au site d'injection, la thrombose veineuse ou la phlébite provenant du site d'extravasation, et l'hypervolémie.

En présence d'un effet indésirable, on doit arrêter la perfusion, évaluer le patient, instituer des contre-mesures thérapeutiques appropriées et conserver le reste de la solution pour examen, si cela est jugé nécessaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le chlorhydrate de dopamine étant métabolisé par la MAO, l'inhibition de cette enzyme prolonge et potentialise l'effet du chlorhydrate de dopamine. Ainsi, la dose initiale chez les patients qui présentent une telle inhibition doit être réduite à au moins un dixième (1/10) de la dose habituelle.

Les anesthésiques tels que le cyclopropane ou les hydrocarbures halogénés augmentent la réactivité cardiaque et semblent ainsi sensibiliser le myocarde à l'action de certaines catécholamines administrées par voie intraveineuse. On devra donc utiliser le chlorhydrate de dopamine avec une extrême prudence chez les patients inhalant ces anesthésiques.

Lorsque le chlorhydrate de dopamine et des diurétiques sont administrés en concomitance, on devra prendre des précautions supplémentaires vu l'effet cumulatif ou de potentialisation possible.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 % est une solution prémélangée et prête à l'emploi. Aucune autre dilution n'est recommandée. Aucun autre médicament ne doit être ajouté à cette solution.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Débit de perfusion

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP est administrée par voie intraveineuse au moyen d'une aiguille ou d'un cathéter intraveineux approprié. Une chambre compte-gouttes ou tout autre appareil d'administration convenable est essentiel pour maîtriser le débit de perfusion en gouttes/minute. Il faut ajuster la dose pour chaque patient en fonction de la réaction hémodynamique ou rénale désirée avec le chlorhydrate de dopamine.

En modifiant la dose de façon à obtenir l'augmentation désirée de tension systolique, il est possible de dépasser la dose optimale pour l'effet rénal recherché, ce qui nécessitera une diminution du débit de perfusion dès que l'état hémodynamique du patient est stabilisé.

Des débits de perfusion de chlorhydrate de dopamine supérieurs à 50 µg/kg/min ont été utilisés de façon sécuritaire dans des cas de décompensation circulatoire avancée. Lorsqu'on veut restreindre l'administration de liquides, il peut être préférable d'utiliser une solution plus concentrée plutôt que d'augmenter le débit d'une solution moins concentrée.

Régime thérapeutique suggéré

1. S'il y a lieu, corriger l'hypovolémie à l'aide d'une transfusion sanguine, de plasma ou d'un succédané du plasma jusqu'à ce que la pression veineuse centrale soit de 10 cm H₂O à 15 cm H₂O ou que la pression capillaire pulmonaire bloquée soit de 14 mm Hg à 18 mm Hg.
2. Pour les patients susceptibles de réagir à des augmentations modérées de la force de contraction cardiaque et de perfusion rénale, utiliser des doses initiales de solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP de 2 µg/kg/min à 5 µg/kg/min.

Dans les cas plus graves, administrer la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP en commençant par une dose de 5 µg/kg/min et en augmentant graduellement par paliers de 5 µg/kg/min à 10 µg/kg/min jusqu'à une dose totale de

20 µg/kg/min à 50 µg/kg/min selon les besoins. Si des doses excédant 50 µg/kg/min sont nécessaires, on suggère de vérifier fréquemment le débit urinaire.

Si le débit urinaire diminue en l'absence d'hypotension, on doit songer à réduire la dose de chlorhydrate de dopamine. Les rapports montrent que plus de 50 % des patients ont été maintenus de façon satisfaisante à des doses de chlorhydrate de dopamine inférieures à 20 µg/kg/min. Chez les patients qui ne répondent pas à ces doses par une tension artérielle ou un débit urinaire adéquats, des augmentations additionnelles de la dose de chlorhydrate de dopamine peuvent être envisagées dans le but de produire une perfusion centrale et une tension artérielle appropriées.

3. Pour tout patient, il faut évaluer constamment le traitement en tenant compte du volume sanguin, de l'augmentation de la force de contraction myocardique et de la distribution de la perfusion périphérique. La dose de chlorhydrate de dopamine doit être ajustée selon la réponse du patient, en portant une attention particulière à une diminution du débit urinaire déjà établi, à une tachycardie augmentée ou à l'apparition de nouvelles dysrythmies comme indicateurs d'une diminution ou d'un arrêt temporaire de l'administration.
4. Comme pour tout médicament puissant administré par voie intraveineuse, on doit porter une attention particulière au débit de perfusion afin d'éviter un excès (bolus) d'administration du médicament.

Administration

On doit examiner la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP avant la perfusion pour détecter toute particule ou tout signe de décoloration.

Ne pas utiliser cette solution injectable si elle a une teinte plus foncée que jaunâtre ou si elle est autrement décolorée.

Toutes les solutions injectables dans les contenants en plastique VIAFLEX doivent être administrées par voie intraveineuse au moyen d'un matériel stérile. La solution est destinée à un usage unique. Lorsqu'une dose plus faible est requise, il faut jeter toute portion inutilisée.

Directives pour l'utilisation des contenants en plastique VIAFLEX

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 % est une solution prémélangée et prête à l'emploi. Aucune autre dilution n'est recommandée. Aucun autre médicament ne doit être ajouté à cette solution.

Ne pas retirer le produit du suremballage avant l'emploi.

Pour ouvrir :

Déchirer le suremballage sur le côté à l'encoche et retirer le sac de solution. Il se peut que le plastique soit légèrement opaque en raison de l'absorption d'humidité pendant le procédé de stérilisation. Cela est normal et ne compromet pas la qualité ou l'innocuité du produit. L'opacité

diminuera graduellement. Vérifier la présence de fuites mineures en comprimant fermement le sac intérieur. S'il y a des fuites, jeter le sac car la stérilité du produit peut être altérée.

Préparation pour l'administration :

MISE EN GARDE :

Ne pas utiliser les contenants en plastique pour les raccords en série. Ceci pourrait en effet causer une embolie gazeuse si de l'air résiduel est aspiré du premier sac avant que l'administration du liquide du deuxième sac ne soit terminée.

1. Suspendre le sac par l'œillet.
2. Enlever le protecteur en plastique du site d'émergence au bas du sac.
3. Fixer le dispositif de perfusion. Consulter les instructions complètes accompagnant le dispositif.

SURDOSAGE

Dans le cas d'un surdosage accidentel, mis en évidence par une augmentation excessive de la tension artérielle, on doit diminuer le débit de perfusion ou cesser temporairement la perfusion du chlorhydrate de dopamine jusqu'à ce que l'état du patient se soit stabilisé. La durée d'action du chlorhydrate de dopamine étant relativement courte, aucune autre mesure corrective n'est habituellement nécessaire. Cependant, si ces mesures ne parviennent pas à stabiliser l'état du patient, l'utilisation d'un agent bloquant alpha-adrénergique à courte durée d'action, comme la phentolamine, devra être envisagée.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Profil pharmacodynamique

Le chlorhydrate de dopamine exerce une action inotrope sur le myocarde qui provoque une augmentation du débit cardiaque. Il augmente moins la consommation d'oxygène du myocarde que l'isoprotérénol et son emploi n'est généralement pas associé à une tachyarythmie. Des études cliniques montrent que le chlorhydrate de dopamine à doses thérapeutiques faibles ou modérées augmente habituellement la tension systolique et différentielle sans modifier la tension diastolique, ou alors en l'augmentant légèrement; la résistance périphérique totale demeure habituellement inchangée.

Le débit sanguin aux lits vasculaires périphériques peut diminuer alors que le débit mésentérique augmente. Quant aux reins, la vasodilatation observée avec le chlorhydrate de dopamine est probablement le résultat d'une activation d'un récepteur « dopaminergique ». Cet effet s'accompagne d'augmentations du débit de filtration glomérulaire, du débit sanguin rénal et de l'excrétion du sodium. Un accroissement du débit urinaire produit par le chlorhydrate de dopamine n'est généralement pas associé à une baisse de l'osmolarité de l'urine.

Profil pharmacocinétique

Le chlorhydrate de dopamine est un composé à action rapide. Les effets cardiovasculaires se manifestent généralement dans les 10 minutes suivant l'administration et la réponse rénale se produit habituellement dans les 30 minutes.

La demi-vie du chlorhydrate de dopamine est d'environ 1,75 minute.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Il est recommandé de conserver le produit à température ambiante (15 °C à 25 °C) : une courte exposition à une température ne dépassant pas 40 °C n'altérera pas le produit. Éviter la chaleur excessive. Protéger de la lumière et du gel.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP dans un contenant en plastique VIAFLEX est vendue en différents formats et concentrations, tel qu'indiqué au tableau 1.

Tableau 1

COMPOSITION*						
	Volume de diluent (mL)	Chlorhydrate de dopamine, USP (µg/mL)	Dextrose hydrique, USP (g/L)	Osmolarité approx. (mOsmol/L)	pH (plage)	kcal/L approx.
200 mg de solution injectable de chlorhydrate de dopamine et dextrose à 5 %, USP	250	800	50	270	2,5 à 4,5	170
400 mg de solution injectable de chlorhydrate de dopamine et dextrose à 5 %, USP	250	1 600	50	280	2,5 à 4,5	170
800 mg de solution injectable de chlorhydrate de dopamine et dextrose à 5 %, USP	250	3 200	50	300	2,5 à 4,5	170
	500	1 600	50	280	2,5 à 4,5	170

* Environ 5 mEq/L de bisulfite de sodium sont ajoutés comme stabilisant; le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

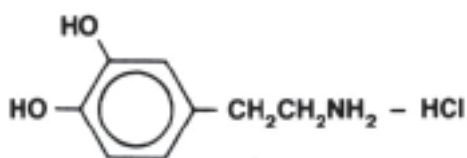
Dénomination commune : Chlorhydrate de dopamine

Nom chimique : Chlorhydrate de dihydroxy-3,4-phénéthylamine

Formule moléculaire : $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 189,64

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate de dopamine est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau et l'alcool et qui possède un point de fusion situé entre 240 °C et 248 °C (avec décomposition). Il est sensible à la lumière, aux alcalis, aux sels de fer et aux agents oxydants.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets cardiovasculaires

Chez des chiens anesthésiés, selon la dose nécessaire pour induire une augmentation de la tension systolique de 25 % (c.-à-d. la dose efficace 25 % [DE 25]), la dopamine possède une activité vasopressive 60 fois inférieure à celle de la norépinéphrine et 28 fois inférieure à celle de l'épinéphrine. Toutefois, à la DE 25 de dopamine (33 µg/kg/minute), la tension diastolique n'a augmenté que de 4 %. Pour tout l'intervalle de doses évaluées (25 µg/kg/minute à 200 µg/kg/minute), aucune modification significative de la fréquence cardiaque n'a été observée.

À des doses faibles à modérées de dopamine (1 µg/kg/minute à 25 µg/kg/minute), l'augmentation de la tension systolique observée chez le chien est due principalement à l'augmentation de la force contractile du myocarde, ce qui améliore le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. À des doses supérieures à 50 µg/kg/minute, la tension et la résistance périphérique augmentent de façon simultanée.

Chez des marmousets anesthésiés, l'effet sur la tension artérielle causé par la perfusion de dopamine pendant 5 minutes à des doses allant de 6,25 µg/kg/minute à 800 µg/kg/minute était lié à la dose. À des doses allant jusqu'à 50 µg/kg/minute, on a noté des baisses de tension systolique de l'ordre de 12 % à 23 %, tandis qu'à des doses entre 100 µg/kg/minute et 800 µg/kg/minute, on a observé une augmentation de la tension. Tout comme chez le chien, les effets sur la fréquence cardiaque étaient minimes et négligeables.

Bien que la dopamine soit le précurseur physiologique direct de la norépinéphrine, diverses études ont montré que les effets causés par l'apport exogène de dopamine sont principalement attribuables à la dopamine. Chez le rat, le prétraitement par le disulfirame, un inhibiteur de la dopamine bêta-hydroxylase, n'a pas modifié la réponse cardiovasculaire à la dopamine. Chez les rats traités à la réserpine, les effets cardiovasculaires de la tyramine, une catécholamine à action indirecte, ont été annulés sans toutefois réduire ceux de la dopamine, même que les effets étaient potentialisés. Le prétraitement par de la réserpine et du disulfirame n'a eu aucun effet significatif sur la réponse à la dopamine chez le rat.

Effets sur la fonction rénale

En comparaison aux autres catécholamines, la dopamine est unique en ce sens qu'elle augmente continuellement le débit sanguin rénal (DSR) et la production d'urine. Chez les chiens anesthésiés, le débit urinaire a augmenté de jusqu'à 375 % avec des doses allant jusqu'à 15 µg/kg/minute. À des doses élevées, les augmentations étaient moins significatives. Des doses faibles à modérées de dopamine entraînent, autant chez le chien que chez l'humain, une augmentation du DSR et une diminution de la résistance rénale.

Chez le chien, des injections intrarénales uniques de doses élevées de dopamine (24 µg et 48 µg) ont provoqué une réponse rénale biphasique caractérisée par une brève diminution initiale du DSR en raison de la vasoconstriction, suivie d'une augmentation plus soutenue du DSR. À des doses élevées, la vasoconstriction était importante au point où le DSR était inférieur aux valeurs témoins.

La diminution du DSR, du débit de filtration glomérulaire (DFG) et du débit urinaire causée par les doses élevées de dopamine est inhibée complètement par la phentolamine, un agent bloquant alpha-adrénergique, et partiellement par le propranolol, un agent bloquant bêta-adrénergique. Cependant, ni les alpha ni les bêta-bloquants n'arrivent à modifier l'effet vasodilatateur rénal de la dopamine.

À des doses de 6 µg/kg/minute, administrées chez des chiens anesthésiés et non anesthésiés, la dopamine a accéléré la clairance du sodium et a augmenté le DFG de 11 %. Ces effets ne sont pas entièrement secondaires aux effets hémodynamiques systémiques de la dopamine comme démontré par l'augmentation ipsilatérale accrue du DFG, de la concentration d'acide p-aminohippurique (PAH) et de la clairance du sodium après injection unilatérale de dopamine dans l'artère rénale du chien. L'endroit précis où s'exerce l'action natriurétique de la dopamine dans le néphron n'a pas été vérifié, mais les tubes contournés proximaux et distaux sont tous deux impliqués.

Effets sur le débit sanguin mésentérique et cœliaque

Chez des chiens et des chats anesthésiés, la dopamine peut provoquer une vasodilatation mésentérique et cœliaque. Comme c'était le cas au niveau du lit vasculaire rénal, les agents bloquants adrénergiques n'ont pu inhiber cet effet vasodilatateur de la dopamine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le chien afin de déterminer les doses létales 50 (DL50) obtenues 24 heures après l'administration d'une dose unique de dopamine. Les données suivantes ont été obtenues :

Souris, mâle, DL50 p.o. = $2\,075 \pm 81,5$ mg/kg*

Souris, mâle, DL50 s.c. = $1\,950 \pm 133$ mg/kg*

Souris, mâle, DL50 i.p. = 970 ± 74 mg/kg*

Souris, mâle, DL50 i.v. = 290 ± 14 mg/kg*

Rat, mâle, DL50 p.o. = $2\,800 \pm 140$ mg/kg*

Rat, mâle, DL50 s.c. = $2\,575 \pm 215$ mg/kg*

Rat, mâle, DL50 i.p. = $1\,015 \pm 87,5$ mg/kg*

Rat, mâle, DL50 i.v. = $38,8 \pm 6,15$ mg/kg*

Lapin, mâle, DL50 i.v. approx. = 125 à 150 mg/kg

Chien, sexe aléatoire, DL50 i.v. approx. = 75 à 100 mg/kg

* DL50 \pm intervalle de confiance

Des études macroscopiques post mortem menées sur les animaux morts au cours de ces études ont révélé la présence d'une congestion pulmonaire ainsi que d'une hémorragie interne massive. Les animaux survivants, ainsi que ceux qui sont morts par la suite, présentaient une exophtalmie, une salivation et un larmoiement excessifs.

Toxicité subaiguë

Des rats mâles et femelles ont reçu, pendant 14 jours, une dose quotidienne intrapéritonéale (i.p.) de dopamine située entre 25 mg/kg/jour et 570 mg/kg/jour. Chez tous les groupes, le comportement, l'appétit, les habitudes intestinales, les sens et la croissance sont demeurés normaux.

Une augmentation statistiquement significative du poids des reins, du foie, du cœur et des poumons a été observée chez tous les groupes qui ont reçu une dose de 570 mg/kg/jour. À une dose quotidienne de 285 mg/kg/jour, le poids du cœur, des reins et des surrénales a augmenté, tandis que celui de la rate a diminué. À une dose de 143 mg/kg/jour, le poids du cœur et des surrénales a augmenté chez les rats femelles. À une dose de 50 mg/kg/jour et 25 mg/kg/jour, une

augmentation statistiquement significative du poids du cœur a été observée chez les rats femelles. À une dose de 25 mg/kg/jour, le poids des surrénales a aussi augmenté chez les rats femelles. Aucun changement significatif dans le poids des organes n'a été noté à la dose de 100 mg/kg/jour, peu importe le sexe.

L'examen histopathologique a révélé une augmentation marquée du volume de la prostate et une hydronéphrose secondaire chez les rats mâles qui ont reçu des doses de dopamine supérieures à 143 mg/kg/jour. Aucun autre changement histopathologique n'a été observé. Aucune anomalie associée au médicament n'a été observée lors des analyses hématologiques ni même dans les paramètres biochimiques.

Deux études de toxicité subaiguë ont été menées chez le chien. Lors de la première étude, des doses de dopamine de 18,75 µg/kg/minute, 37,5 µg/kg/minute et 75 µg/kg/minute ont été administrées quotidiennement pendant une heure par voie i.v. durant 14 jours consécutifs. Les seuls signes patents de toxicité étaient une salivation excessive et des vomissements occasionnels. Ces effets semblaient liés à la dose. Les analyses hématologiques et urinaires, les paramètres biochimiques ainsi que les examens anatomiques macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun changement. Aucune pathologie associée au médicament n'a été observée.

Lors de la deuxième étude de toxicité subaiguë réalisée chez le chien, des doses de dopamine de 9,4 µg/kg/minute, 18,8 µg/kg/minute et 37,5 µg/kg/minute ont été administrées par voie i.v. en continu 24 heures par jour pendant une période de 14 jours.

Le poids des surrénales était significativement plus élevé dans les trois groupes traités par le médicament comparativement au groupe témoin à qui on a administré une solution saline. Une augmentation du poids de la rate a été observée aux deux doses les plus élevées, tandis qu'une diminution du poids de la prostate a été observée à la dose intermédiaire. Ces changements semblaient liés à la dose.

De petites lésions focales du myocarde étaient visibles chez 5 chiens sur 6 traités à la dose élevée, tandis que 1 chien sur 6 traités à la dose intermédiaire présentait ces lésions.

À l'autopsie, et comparativement au groupe témoin, le groupe traité à la dose intermédiaire présentait un cœur de poids inférieur et les groupes traités aux doses intermédiaire et faible présentaient des poumons de poids inférieur.

Dans tous les groupes, y compris le groupe témoin sous solution saline, une légère perte de poids a été notée entre le début et la fin de l'étude. Cette perte était significative seulement chez le groupe traité à la plus forte dose.

Aucun changement associé au médicament n'a été observé lors des analyses hématologiques et urinaires ni même dans les paramètres biochimiques. Plus particulièrement, l'osmolalité du sérum et de l'urine était inchangée.

RÉFÉRENCES

1. Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 4^e édition. *Amer Soc of Hosp Pharm* 1986.
2. Goodman et Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 7^e édition. *MacMillan Publishing Co* 1985.
3. Vetrovec GW, Hess ML. Hemodynamic effects of dopamine administration in patients with severe chronic congestive heart failure: comparison of two dopamine products. *Curr Ther Res Clin Exp* 1983;34(juill.):153-163.
4. Ruiz CE, et coll. Treatment of circulatory shock with dopamine: studies on survival. *J Am Med Assoc* 1979;242(juill.):165-168.
5. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972;24(1):1-29.
6. Rosenblum R, et coll. Dopamine in man: cardiorenal hemodynamics in normotensive patients with heart disease. *J Pharmacol and Exp Ther* 1972;183(2):256-263.
7. Rosenblum R, Frieden J. Intravenous dopamine in the treatment of myocardial dysfunction after open heart surgery. *Amer Heart J* 1972;83(6):743-748.
8. Loeb HS, et coll. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circ* 1971;XLIV:163.
9. Zaroslinski JF, Brown RK. Effects of dopamine on canine renal artery. *The Pharmacologist* 1971;13(2):227.
10. Talley RC, et coll. Reversal of acute renal failure with a combination of intravenous dopamine and diuretics. *Clin Res* 1970;18:518.
11. Goldberg LI, et coll. Potential role of dopamine in the treatment of shock. *Progr Cardiovas Dis* 1969;21(1):40.
12. Talley RC, et coll. A hemodynamic comparison of dopamine and isoproterenol in patients in shock. *Circ* 1969;XXXIX:361.
13. Goodall McC, Alton H. Dopamine (3-hydroxytyramine) metabolism in parkinsonism. *J Clin Invest* 1969;48(12):2300.
14. Datz RL, et coll. Anesthetic-dopamine cardiac arrhythmias and their prevention by beta adrenergic blockade. *J Pharmacol and Exp Ther* 1967;158(1):40-45.
15. Weber LJ. Drug interactions between disulfiram and a-methyldopa and related agents in reserpine-pretreated rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;123:349-352.

16. MacCannell KL, et coll. Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *New Eng J Med* 1966;275(22 déc.):1389-1398.
17. McNay JL, et coll. Direct renal vasodilation produced by dopamine in dogs. *Cir Res* 1965;XVI:510-517.
18. Katz RL. Effects of alpha and beta adrenergic blocking agents on cyclopropane-catecholamine cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 1965;26(3):289-298.
19. Allwood MJ, Ginsburg J. Peripheral vascular and other effects of dopamine infusions in man. *Clin Sci* 1964;27:271.
20. MacDonald RH Jr, et coll. Effects of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest* 1964;43(6):116.
21. Goldberg LI, et coll. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *New Eng J Med* 1963;269(14 nov.):1060-1064.

**PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX
CONSOUMMATEURS**

**SOLUTION INJECTABLE DE CHLORHYDRATE DE
DOPAMINE ET DE DEXTROSE À 5 %, USP**

Chlorhydrate de dopamine à 800, 1 600 et 3 200 µg/mL et dextrose à 5 % dans un contenant en plastique VIAFLEX

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP peut être utilisée pour augmenter la tension artérielle chez les personnes qui :

- ont subi une crise cardiaque;
- ont perdu du sang lors d'un accident;
- présentent une infection grave;
- sont atteints d'insuffisance rénale;
- présentent des complications à la suite d'une chirurgie.

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP peut être utilisée pour traiter les personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque congestive afin d'améliorer l'efficacité de pompage du cœur.

Les effets de ce médicament :

Le mode d'action de la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP entraîne une augmentation du débit sanguin vers les muscles et une augmentation de l'efficacité de pompage du cœur.

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP augmente aussi le débit sanguin vers les reins.

Quand ne pas l'employer :

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP ne doit pas être administrée aux patients qui présentent :

- une allergie au chlorhydrate de dopamine, au dextrose ou à tout autre ingrédient non médicinal présent dans la préparation ou entrant dans la composition du contenant en plastique VIAFLEX;
- une sensibilité aux sulfites;
- une tumeur à une glande surrénale (phéochromocytome);
- un rythme cardiaque irrégulier (arythmie).

La solution contient du dextrose et ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une allergie connue au maïs ou aux produits du maïs.

Les ingrédients médicinaux :

Chlorhydrate de dopamine

Les ingrédients non médicinaux :

Dextrose, bisulfite de sodium

Les formes pharmaceutiques :

Solutions de 800 µg/mL, 1 600 µg/mL et 3 200 µg/mL pour injection intraveineuse

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

AVANT que l'on vous administre la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP, parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous avez :

- un durcissement des vaisseaux sanguins;
- la maladie de Raynaud (doigts blancs et très douloureux sous l'effet du froid);
- un diabète;
- des gelures;
- de l'hypertension;
- été traité contre la dépression par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine parallèle.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP :

- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la MAO, antidépresseurs tricycliques);
- certains anesthésiques utilisés durant la chirurgie;
- les diurétiques;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et prévenir les symptômes de l'angine (douleur à la poitrine);
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques;
- les médicaments utilisés pour arrêter les saignements (p. ex. l'ergonovine) et certains médicaments ocytotiques (utilisés pendant l'accouchement);
- les médicaments utilisés pour maîtriser les crises convulsives, tels que la phénytoïne.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose que vous recevrez. Cette décision dépend de votre état et d'autres facteurs, tels que votre poids.

Surdosage :

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP est un médicament à administration intraveineuse (i.v.) qui est administré à l'hôpital sous la supervision du médecin; le surdosage est donc très peu probable. Un surdosage pourrait augmenter la tension artérielle à un niveau trop élevé.

En cas de surdosage, le médecin réduira la dose ou cessera temporairement l'administration du médicament. Dans certains cas, le médecin pourrait vous administrer un autre médicament afin de réduire votre tension artérielle.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Si vous ne vous sentez pas bien pendant que l'on vous administre la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP ou peu de temps après l'injection, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien dès que possible.

Effets secondaires possibles :

- nausées;
- vomissements;
- céphalées;
- anxiété.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP doit être conservée à température ambiante (15 °C à 25 °C), à l'abri de la lumière et du gel.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien	Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin	
		Dans un cas grave seulement	Dans tous les cas
Fréquent	douleur thoracique		√
	rythme cardiaque irrégulier ou rapide		√
	faible tension artérielle / étourdissements		√
Peu fréquent	trouble de circulation sanguine / pieds froids ou présentant des picotements		√
	difficulté à respirer		√
Inconnu	fièvre, irritation/ infection au point d'injection;		√
	Thrombose veineuse (caillot sanguin) ou phlébite (gonflement des veines) : enflure, veine dure ressemblant à une corde, rougeur, chaleur et douleur au point d'injection;		√
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		√

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au 1 800 387-8399.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Dernière révision : 24 avril 2013

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti après l'administration de la solution injectable de chlorhydrate de dopamine et de dextrose à 5 %, USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.