

**RESPIRAM™**

Chlorhydrate de doxapram injectable, USP – Solution stérile

**Modern Veterinary Therapeutics**

DIN 02319454 - Pour usage vétérinaire seulement

<b>Ingrédient actif:</b> Chaque ml contient:	
Chlorhydrate de doxapram, USP	20 mg
<b>Ingrédients non-médicinaux:</b> Chaque ml contient:	
Alcool benzylique (agent de conservation)	9 mg
Eau pour injection, USP	q.s.

**Indications:** Pour chiens, chats et chevaux:

1 - Pour stimuler la respiration pendant et après l'anesthésie générale.

2 - Pour accélérer le réveil et le retour des réflexes après l'anesthésie.

Pour les chiens et chats nouveaux-nés:

3 - Pour initier la respiration après une dystocie ou une césarienne.

4 - Pour stimuler la respiration après une dystocie ou une césarienne.

**Pharmacologie:** RESPIRAM™ (chlorhydrate de doxapram, USP) est un stimulant respiratoire puissant. Il est unique dans son habileté à stimuler la respiration à des doses considérablement basses comparativement à celles requises pour provoquer une stimulation corticale cérébrale. Chez les animaux non anesthésiés, la dose requise pour provoquer des convulsions est de 70 à 75 fois la dose requise pour produire des stimulations respiratoires. Le doxapram facilite également le réveil des patients anesthésiés. Ainsi, en favorisant le retour d'une ventilation normale et en stimulant le réveil suite à une anesthésie générale, le doxapram minimise ou prévient les effets indésirables de dépression respiratoire post-anesthésie ou d'hypoventilation et accélère la récupération.

**Chimie**<sup>1</sup>: Le nom chimique du chlorhydrate de doxapram est éthyl-1 (morpholinyl-4)-2 éthyl-4 diphenyl-3,3 pyrrolidinone chlorhydrate. Le produit est une solution aqueuse de 2%, claire et sans couleur, avec un pH de 3,5 à 5 et stable à la température ambiante. Des études de stabilité sur 24 mois ont démontré que le doxapram possède une excellente stabilité. L'agent de conservation est l'alcool benzylique 0,9%, et la stérilisation est accomplie par une technique de filtration aseptique. Le doxapram est compatible avec le dextrose à 5% et 10% dans l'eau ou la saline normale, mais physiquement incompatible avec les solutions alcalines, telles que le sodium thiopental à 2,5%.

**Variations**<sup>2,5</sup> **entre les espèces:** Le chien réagit au doxapram de façon plus dramatique que les autres espèces. Par exemple, l'éveil n'a pas été observé chez le rat, et le chat a réagi de façon plus faible comparativement au chien. La stimulation respiratoire était plus légère chez le rat, modérée chez le chat et marquée chez le chien et le cheval.

**Effets sur l'EEG**<sup>3</sup>: Des études démontrent que même si le médicament agit sélectivement sur les centres respiratoires du cerveau, des doses plus élevées stimulent d'autres parties de l'axe nerveux. Le cortex semble être la partie du système nerveux central la plus résistante à l'action du médicament.

**Effet sur le débit sanguin cérébral**<sup>4</sup>: L'effet du doxapram sur le débit sanguin cérébral a été étudié chez des chiens anesthésiés.

Initialement, le médicament a causé une augmentation temporaire du débit sanguin concomitante avec une augmentation de la pression fémorale artérielle. Ensuite, le débit a diminué, alors que la pression sanguine est demeurée élevée. La diminution du débit a semblé coïncider avec une stimulation respiratoire marquée; son apparition a donc été conforme à l'effet de vasoconstriction de l'hypercapnie.

**Effet sur l'axe hypophysio-surrénalien**<sup>5</sup>: L'administration intraveineuse de doxapram (20 mg/kg) aux chiens anesthésiés a résulté en une élévation marquée de la concentration de 17-hydroxy corticostéroïdes dans la circulation sanguine veineuse au niveau des surrénales. La réponse maximale s'est produite entre 5 et 7 minutes chez la plupart des animaux. Une hypophysectomie évitait cet effet du doxapram.

**Site et mécanisme d'action**<sup>2,3,4,7</sup>: Le doxapram semble stimuler la respiration principalement par un effet sur le tronc cérébral, étant donné que son action n'est pas abolie lorsque les voies réflexes sont sectionnées. La détection d'une activité électrique augmentée à la fois dans les centres d'inspiration et d'expiration de la médulla, à des doses aussi basses que 0,2 mg/kg, confirme ce site d'action. Les autres parties du cerveau et de la moelle épinière sont stimulées seulement à des doses plus élevées. Des expérimentations de circulation croisée ont également démontré que le doxapram agit principalement par stimulation directe des centres respiratoires centraux.

La réponse déclenchée par le doxapram apparaît principalement liée à la stimulation des régions vasomotrices du tronc cérébral et elle est médiée par le système sympatho-adrénergique. L'excision des surrénales et/ou l'usage de médicaments qui inhibent la transmission aux ganglions sympathiques ou aux sites neuroeffecteurs sympathiques sont capables de réduire la réponse induite par le doxapram. Une section de la moelle épinière au niveau de C2 abolissait la réponse. Une infusion intraveineuse de doxapram aux chiens résultait en une augmentation prompte et marquée de catécholamines dans le sang total et dans l'urine.

**Proportions thérapeutiques**<sup>2</sup>: Le doxapram ne produit pas de convulsions aussi facilement que les autres stimulants respiratoires. Chez les animaux non anesthésiés, les proportions suivantes entre les doses convulsivantes et stimulantes respiratoires de plusieurs de ces médicaments ont été identifiées: doxapram, 70; éthamivan, 35; bémégride, 15; pentylénététrazol, 4; et picrotoxin, 2,3. Chez les animaux anesthésiés avec des barbituriques, il n'a pas été possible d'établir une proportion pour le doxapram, en raison de l'absence de convulsions.

**Interaction avec d'autres médicaments**<sup>2,5,10,11,13</sup>: Les effets stimulants respiratoires du doxapram chez les chiens n'ont pas été bloqués par les anesthésiques suivants: phénobarbital sodique, pentobarbital sodique, thiopental sodique, sécobarbital sodique, halothane et méthoxyflurane. Chez les chiens et les chats, le doxapram a stimulé la respiration qui était sévèrement diminuée par la morphine et la mépéridine. Les effets stimulants respiratoires chez les chevaux n'ont pas été bloqués par les anesthésiques suivants: hydrate de chloral, hydrate de chloral et sulfate de magnésium, ainsi que pentobarbital sodique.

La nialamide potentialise l'action de stimulation respiratoire du doxapram chez le chien et la réserpine supprime cette action. Chez des chiens curarisés, la réponse respiratoire variait inversement selon le degré de relaxation musculaire au moment où le doxapram a été administré.

Le doxapram a antagonisé les effets dépressifs de la chlorpromazine, méphénésine et du méthocarbamol sur les réflexes rachidiens chez des chats nonanesthésiés.

Lors de narcose aiguë aux barbituriques chez des chiens, diverses combinaisons ont été comparées, incluant le

métaraminol et la phényléphrine, le méthétharimide et l'amphétamine, le méthétharimide et la phényléphrine, le pentylénététrazol et la phényléphrine, le pentylénététrazol et l'amphétamine, le doxapram et la phényléphrine, et le doxapram seul. Alors que la plupart des combinaisons augmentaient rapidement le volume respiratoire par minute, doxapram a entraîné la meilleure réponse. Dans une étude similaire comparant les effets du doxapram avec diverses combinaisons d'analeptiques chez des chiens, seul le doxapram a été clairement efficace en augmentant la ventilation et en diminuant le temps de sommeil.

**Absorption, distribution et élimination**<sup>5,8</sup>: La stimulation respiratoire a été observée chez le chien anesthésié par les voies d'administration suivantes: intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, orale, sublinguale et sous-cutanée.

Des méthodes spectrophotométriques ont été utilisées pour déterminer les concentrations sanguines et l'excrétion urinaire chez des chiens après l'administration par voie intraveineuse de doxapram à 10 mg/kg et 20 mg/kg. Les concentrations sanguines du doxapram et/ou de ses métabolites ont atteint des niveaux maximaux immédiatement après l'injection et ont diminué rapidement dans la première heure. La concentration a ensuite lentement diminué et une quantité appréciable était toujours présente au bout de 24 heures. Le doxapram, marqué au carbone radioactif dans la position 2 du cycle pyrrolidinone, a été administré à un chien. Les concentrations sanguines étaient légèrement plus hautes et l'excrétion urinaire était légèrement plus basse par essai d'isotope comparativement à l'essai chimique. Les fèces contenaient 29% de la dose radioactive administrée après 48 heures et une quantité additionnelle de 9% dans les 24 heures suivantes.

**Dosage et administration:** L'action du RESPIRAM™ (chlorhydrate de doxapram, USP) est rapide, débutant habituellement en quelques secondes. La durée et l'intensité de la réponse dépendent de la dose, de l'état de l'animal au moment où le médicament est administré et du niveau de l'anesthésie. Une dose ne devrait pas être répétée avant que les effets de la première dose soient passés et que l'état du patient le nécessite. Le dosage devrait être ajusté selon le niveau d'anesthésie ainsi que les volume et fréquence respiratoires. La dose peut être répétée dans les 15 ou 20 minutes, si nécessaire.

**Dosage du RESPIRAM™ (Chlorhydrate de doxapram, USP) pour injection intraveineuse:**

Doses pour chiens et chats		
Poids de l'animal en kg (lb)	Anesthésie aux barbituriques : Utiliser de 0,125 mL (2,5 mg) à 0,25 mL (5,0 mg) par 0,455 kg (1 lb) de poids corporel	Anesthésie gazeuse : Utiliser 0,025 mL (0,5 mg) par 0,455 kg (1 lb) de poids corporel
4,5 (10)	1,25 mL (25 mg) à 2,5 mL (50 mg)	0,25 mL (5 mg)
9,1 (20)	2,5 mL (50 mg) à 5,0 mL (100 mg)	0,5 mL (10 mg)
13,6 (30)	3,75 mL (75 mg) à 7,5 mL (150 mg)	0,75 mL (15 mg)
22,7 (50)	6,25 mL (125 mg) à 12,5 mL (250 mg)	1,25 mL (25 mg)

Doses pour les chevaux		
Poids de l'animal en kg (lb)	Hydrate de chloral, hydrate de chloral et sulfate de magnésium, et barbituriques : utiliser 0,0125 mL (0,25 mg) par 0,455 kg (1 lb) de poids corporel.	Anesthésie par inhalation, halothane, méthoxyflurane : utiliser 0,01 mL (0,20 mg) par 0,455 kg (1 lb) de poids corporel.
45,5 (100)	1,25 mL (25 mg)	1 mL (20 mg)
90,8 (200)	2,50 mL (50 mg)	2 mL (40 mg)
227,5 (500)	6,25 mL (125 mg)	5 mL (100 mg)
454,5 (1000)	12,5 mL (250 mg)	10 mL (200 mg)

#### Dosages du RESPIRAM™ (Chlorhydrate de doxapram, USP) pour usage chez les nouveaux-nés:

**Chiots nouveaux-nés:** Le doxapram peut être administré soit par voie sous-cutanée, sublinguale (topique) ou par la veine ombilicale à la dose de 1 - 5 gouttes (1 mg [0,05 ml] - 5 mg [0,25 ml]) selon la taille du nouveau-né et le degré de détresse respiratoire.

#### Technique pour administration par la voie ombilicale:

Quand le nouveau-né est présenté par l'incision de l'utérus, la membrane et le liquide placentaires sont enlevés de la gueule et du museau. Une pince est placée au travers du cordon ombilical à 2 cm de l'abdomen du nouveau-né. La veine ombilicale est isolée et la dose sélectionnée de doxapram est injectée directement dans la veine ombilicale.

**Chatons nouveaux-nés:** Le doxapram peut être administré soit par voie sous-cutanée ou sublinguale (topique) à la dose de 1 - 2 gouttes (1mg [0,05 ml] - 2 mg [0,10 ml]) selon le degré de détresse respiratoire.

**Précautions:** Pour usage intraveineux seulement chez les chiens, les chats et les chevaux. Peut être administré par voies sous-cutanée, sublinguale (topique) ou par la veine ombilicale chez les chiots nouveaux-nés et par voies sous-cutanée ou sublinguale (topique) chez les chatons nouveaux-nés. Ne pas mélanger avec des solutions alcalines. RESPIRAM™ (chlorhydrate de doxapram, USP) n'est ni un antagoniste de relaxants musculaires, ni un antagoniste de narcotiques spécifiques.

Les doses de RESPIRAM™ devraient être ajustées selon la situation. Des doses excessives peuvent mener à l'hyperventilation qui à son tour peut induire une alcalose respiratoire. Il est essentiel d'avoir une voie respiratoire ouverte. Des doses adéquates mais non excessives devraient être utilisées et la pression sanguine aussi bien que les réflexes devraient être surveillés périodiquement.

**Mise en garde:** Ce médicament ne doit pas être administré aux chevaux destinés à l'abattage pour la consommation humaine. Garder hors de la portée des enfants.

**Toxicologie**<sup>5,9</sup>: Des études de toxicité orale ont été effectuées chez 9 chiens et 60 rats pendant 30 jours. Des capsules de doxapram ont été administrées par voie orale aux chiens à des doses de 20, 50 et 125 mg/kg/jour et un groupe a reçu le

médicament par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/kg/jour. Les rats ont reçu le médicament via un tube gastrique aux doses de 40, 80 et 160 mg/kg/jour et un groupe a reçu par voie intraveineuse une dose de 20 mg/kg/jour. Quatre chiens sont décédés: trois à la forte dose de 125 mg/kg et un à la dose de 50 mg/kg. À chaque niveau de dosage, des signes de tremblements, larmolement, salivation excessive, vomissements occasionnels, diarrhée, engourdissement des extrémités et stimulation respiratoire ont été observés chez tous les chiens. L'hémogramme, l'analyse urinaire et la biochimie sanguine ne démontraient aucun changement considéré relié au médicament, à l'exception de 3 chiens traités oralement à 125 mg/kg. Une hémococoncentration, une leucopénie, de nombreux changements morphologiques cellulaires et une augmentation de la phosphatase alcaline ont été rapportés chez ces animaux. Chez les deux espèces, le système nerveux central démontrait une congestion, hémorragie périvasculaire et hémorragie pétéchiale au niveau histologique. Ces changements ont été interprétés comme étant similaires à des changements hypoxiques. Les expérimentations ont été répétées chez des chiens à des doses de 2,5, 5, 10 et 20 mg/kg par jour et ces lésions n'ont plus été plus observées.

La DL<sub>50</sub> aiguë du doxapram est dans le même intervalle chez diverses espèces, incluant les souris, rats, chiens adultes, chiots nouveaux-nés et chats. La DL<sub>50</sub> intraveineuse était approximativement de 75 mg/kg. La DL<sub>50</sub> orale et sous-cutanée était trois à quatre fois celle de la DL<sub>50</sub> intraveineuse alors que la DL<sub>50</sub> intrapéritonéale était environ deux fois plus élevée.

Aucune irritation significative ne s'est produite lors de l'administration intramusculaire à des lapins d'une solution saline de doxapram au pH de 4,3 et à des concentrations de 1%, 2% et 4%. En revanche, lorsqu'administré en sous-cutané, des solutions aqueuses aux mêmes concentrations causaient une irritation tissulaire chez les lapins.

**Marges d'innocuité chez les diverses espèces**<sup>2,9</sup>: La DL<sub>50</sub> du doxapram HCl chez les animaux non anesthésiés semble être dans le même intervalle pour les animaux de diverses espèces, incluant souris, rats, chiens adultes et nouveaux-nés, et chats. Par voie intraveineuse, la DL<sub>50</sub> était approximativement de 75 mg/kg. La DL<sub>50</sub> orale et sous-cutanée était de trois à quatre fois la DL<sub>50</sub> intraveineuse alors que la DL<sub>50</sub> intrapéritonéale était environ deux fois plus élevée.<sup>2,9</sup>

La dose maximale tolérée (DMT) chez les animaux non-anesthésiés semble être dans le même intervalle pour les animaux de diverses espèces, incluant souris, rats, chiens et chats adultes et nouveaux-nés. La DMT maximale testée par voie intraveineuse était approximativement de 40 mg/kg. La DMT orale et sous-cutanée était trois à quatre fois la DMT intraveineuse alors que la DMT intrapéritonéale était à peu près deux fois plus élevée.

La dose intraveineuse la plus élevée administrée chez les chevaux était de 66 mg par 45,5 kg (100 lbs) lors de l'anesthésie à l'hydrate de chloral et de 60 mg par 45,5 kg (100 lbs) lors de l'anesthésie gazeuse. Tous les animaux ont répondu de façon positive et aucun symptôme de toxicité n'a été observé.

**Données d'études: Études cliniques**<sup>5,12,14</sup>: L'utilisation clinique du doxapram chez les animaux légèrement et profondément anesthésiés a confirmé des effets stimulants de la respiration et de l'éveil, tels que précédemment démontrés en laboratoire. Dans une étude comportant 48 chiens et 18 chats soumis à des procédures chirurgicales variées utilisant le pentobarbital sodique comme anesthésique, des augmentations prononcées de la ventilation sont apparues une minute après une administration intraveineuse unique de doxapram à 5 mg par kg de poids corporel (2,5 mg/lbs). L'amélioration la plus dramatique s'est produite chez des chiens légèrement anesthésiés et pré-traités avec soit de la promazine ou soit du fentanyl-dropréridol et de

l'atropine. Le doxapram accélérât le retour des réflexes de pédalage chez tous les animaux.

Le doxapram a maintenu de façon consistante une fréquence cardiaque élevée, débutant une minute après l'injection. Généralement, une seconde injection ne réussit pas à augmenter davantage la fréquence cardiaque. Des perturbations de l'ECG au niveau de la polarité et de la magnitude de l'onde T se sont produites avec l'utilisation du doxapram, mais avaient tendance à s'effacer avec le temps. Généralement, une seconde injection de doxapram n'aggravait pas les distorsions de l'ECG.

Dix animaux qui avaient des ECG démontrant des signes pré-existants de lésions cardiaques ont bien toléré le doxapram.

Dans une autre étude comportant 73 chiens soumis à des procédures chirurgicales variées, utilisant le méthoxyflurane ou l'halothane comme anesthésique, le temps de réveil a été écourté et le volume ainsi que la fréquence respiratoire ont été augmentés suivant une injection intraveineuse unique de 0,176 - 4,29 mg/kg (0,08 to 1,95 mg/lb) avec une dose moyenne de 0,968 mg/kg (0,44 mg/lb).

Le doxapram était efficace à des dosages intraveineux de 1 mg/kg (0,45 mg/lb) ou moins pour augmenter la ventilation et pour réduire le temps avant le réveil, surtout suite à une anesthésie au méthoxyflurane. Le volume tidal et la fréquence respiratoire étaient augmentés; la réponse normale se produisait entre 10 et 20 secondes suivant l'injection. Aucun effet secondaire n'a été observé. Il y avait 35 chiens sous halothane et 33 chiens sous méthoxyflurane dans cette étude.

Chez 20 chevaux soumis à des procédures chirurgicales variées, où les anesthésiques utilisés étaient des injections intraveineuses de soit de l'hydrate de chloral, soit de l'hydrate de chloral et du sulfate de magnésium, ou soit du pentobarbital, des augmentations marquées de la ventilation se sont produites dans les 30 secondes suivant une injection intraveineuse de doxapram à des doses de 0,44 - 1,45 mg/kg (0,20 - 0,66 mg/lb) avec une moyenne de 0,61 mg/kg (0,28 mg/lb) pour l'hydrate de chloral et de 0,44 - 0,55 mg/kg (0,20 - 0,25 mg/lb) pour le barbiturique. Le temps de réveil a été écourté, et les volume et fréquence respiratoires par minute ont augmenté.

Dans une autre étude comportant 34 chevaux anesthésiés à l'halothane ou au méthoxyflurane, des augmentations marquées de la ventilation se sont produites dans les 30 secondes suivant une injection intraveineuse unique de doxapram à des doses de 0,17 - 1,1 mg/kg (0,08 - 0,50 mg/lb), avec une dose moyenne de 0,46 mg/kg (0,21 mg/lb). Le temps moyen de récupération a été écourté d'un tiers ou plus.

Dans une série d'études cliniques comportant 80 chiots nouveaux-nés souffrant d'une détresse respiratoire suite à une dystocie ou une césarienne, le doxapram administré par voie sous-cutanée, sublinguale ou par la veine ombilicale à des doses de 1 à 5 gouttes (1 à 5 mg) a résulté en une augmentation marquée de la ventilation et de la survie de tous les patients. Dans une série d'études cliniques avec 16 chatons nouveaux-nés souffrant de détresse respiratoire suite à une césarienne ou une dystocie, le doxapram administré par voie sous-cutanée ou sublinguale (topique) à des doses de 1 à 2 gouttes (1 à 2 mg) a résulté en une augmentation marquée de la ventilation et de la survie de tous les patients.

**Présentation:** Disponible en flacons de 20 ml à doses multiples.

**Entreposage:** 15 °C -30 °C (59 °F - 86 °F)

#### Références:

- Lunsford, C.; Cale, Jr., A. D.; Ward, J. W.; Franko, B. V. and Jenkins, H.: 4-(b-substituted ethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinones. A new series of CNS stimulants. J. Med. Chem. 7:302 (1964).

2. Ward, J. W. and Franko, B. V.: A New Centrally Acting Agent (AHR-619) with Marked Respiratory Stimulating, Pressor, and "Awakening" Effects; Fed. Proc. 27:(2):325 (1962).
3. Funderburk, W. H.; Oliver, K. L. and Ward, J. W.: Electrophysiologic Analysis of the Site of Action of Doxapram Hydrochloride. J. Pharmacol. Exp. Ther. 151:3 (1966).
4. Funderburk, W. H.; Oliver, K. L.; Ward, J. W.: Cerebral Blood Flow Changes Due to Doxapram Hydrochloride (AHR-619); Fed. Proc. 22:(2):482 (Abstract) (1963).
5. Reports on File. Pharmacology Department, A. H. Robins Company.
6. Alphin, R. S. and Franko, B. V.: Inhibition and Stimulation of Gastric Secretions by Doxapram Hydrochloride (AHR-619); Fed. Proc. 22(2):662 (Abstract) (1963).
7. Kato, H. and Buckley, J. P.: Possible Sites of Action of the Respiratory Stimulant Effects of Doxapram Hydrochloride. J. Pharmacol. Exp. Ther. 144:260 (1964).
8. Bruce, R. B.; Pitts, J. E.; Pinchbeck, F. and Newman, J.: Excretion, Distribution, and Metabolism of Doxapram Hydrochloride. J. of Med. Chem. 8:157 (1965).
9. Woodard, G.; Ward, J. W. and Mann, G. T.: Safety Evaluation of the Respiratory Stimulant Doxapram Hydrochloride by Oral and Parenteral Administration to Laboratory Animals. Tox. and Appl. Pharmacol. 6:364 (1964).
10. Klemm, W. R.: Physiologic Responses to Equivalent Doses of Doxapram and Various Analeptic Combinations in Acute Barbiturate Narcosis in Dogs. Tox. and Appl. Pharmacol. 8:505 (1966).
11. Klemm, W. R.: Evaluation of Effectiveness of Doxapram and Various Analeptic Combinations in Dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 148:894 (1966).
12. Jensen, E. C. and Klemm, W. R.: Clinical Evaluation of an Analeptic, Doxapram, in Dogs and Cats. J. Am. Vet. Med. Assoc. 150(5):516-525 (1967).
13. Polak, A. and Plum, F.: Comparison of New Analeptics in Barbiturate-Poisoned Animals. J. Pharmacol. Exp. Ther. 145:27 (1964).
14. Short, C. E.: Proc. American Animal Hospital Association, Washington, D. C., 1969.

**Fabriqué pour:** Modern Veterinary Therapeutics, LLC

1550 Madruga Avenue, Suite 329

Coral Gables, Florida 33146 – USA

Tel. +1 305 669 4150

Fax +1 305 251 9364

info@modernveterinarytherapeutics.com

www.modernveterinarytherapeutics.com



FABRIQUÉ AUX ÉTATS-UNIS

Rev. # 08062009